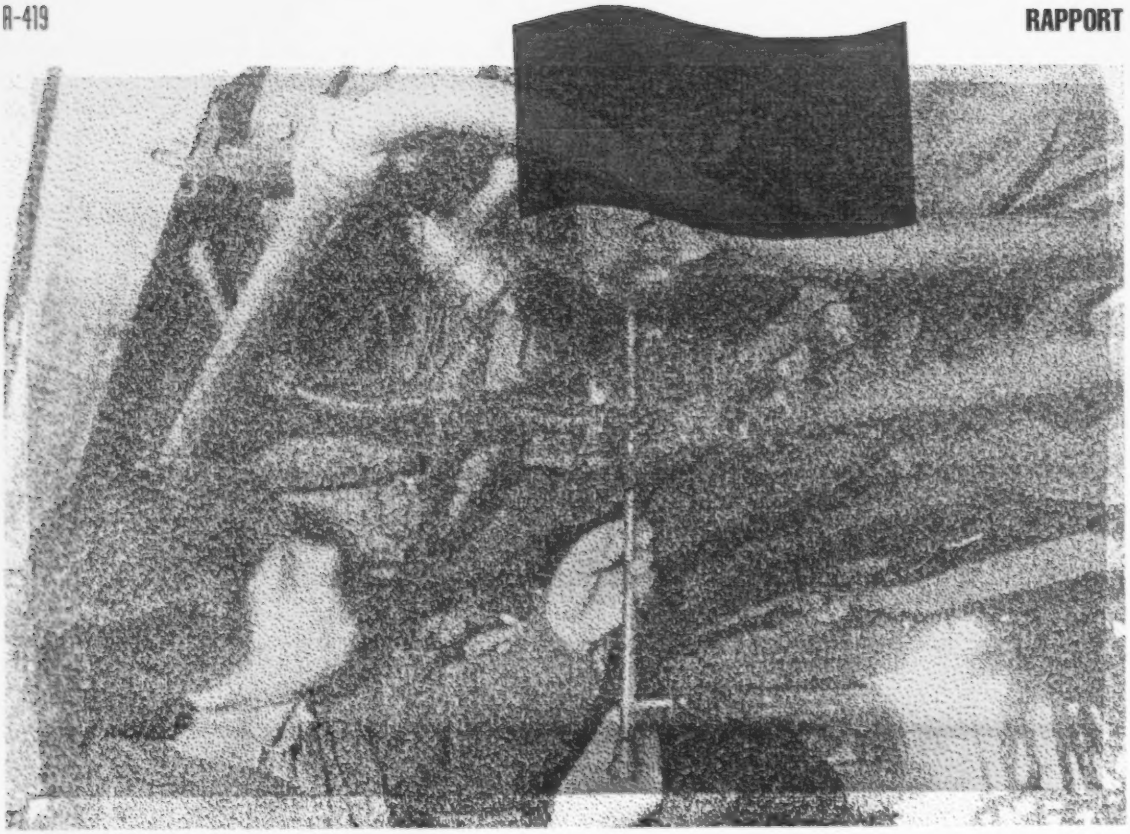
Développement d'une méthode d'analyse d'isocyanates à très haute sensibilité

ÉTUDES ET RECHERCHES

Claude Ostiguy
Sébastien Gagné
Jacques Lesage
Huu Van Tra
Yves Cloutier

R-419

RAPPORT



irsst

105-06286/

Solidement implanté au Québec depuis 1980, l'Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail (IRSST) est un organisme de recherche scientifique reconnu internationalement pour la qualité de ses travaux.

NOS RECHERCHES *travaillent* pour vous !

MISSION

- Contribuer, par la recherche, à la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles ainsi qu'à la réadaptation des travailleurs qui en sont victimes.
- Offrir les services de laboratoires et l'expertise nécessaires à l'action du réseau public de prévention en santé et en sécurité du travail.
- Assurer la diffusion des connaissances, jouer un rôle de référence scientifique et d'expert.

Doté d'un conseil d'administration paritaire où siègent en nombre égal des représentants des employeurs et des travailleurs, l'IRSST est financé par la Commission de la santé et de la sécurité du travail.

POUR EN SAVOIR PLUS...

Visitez notre site Web ! Vous y trouverez une information complète et à jour. De plus, toutes les publications éditées par l'IRSST peuvent être téléchargées gratuitement.
www.irsst.qc.ca

Pour connaître l'actualité de la recherche menée ou financée par l'IRSST, abonnez-vous gratuitement au magazine *Prévention au travail*, publié conjointement par l'Institut et la CSST.
Abonnement : 1-877-221-7046

IRSST - Direction des communications
505, boul. De Maisonneuve Ouest
Montréal (Québec)
H3A 3C2
Téléphone : (514) 288-1551
Télécopieur : (514) 288-7636
publications@irsst.qc.ca
www.irsst.qc.ca
© Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail, mai 2005

Développement d'une méthode d'analyse d'isocyanates à très haute sensibilité

ÉTUDES ET RECHERCHES

Claude Ostiguy[1], Sébastien Gagné[2,4], Jacques Lesage[3], Huu Van Tra[2] et Yves Cloutier[4]

[1]Direction des opérations, IRSST
[2]Département de chimie, UQAM
[3]Services et expertises de laboratoire, IRSST
[4]Hygiène du travail, IRSST

RAPPORT

Cliquez recherche
www.irsst.qc.ca

Cette publication est disponible
en version PDF
sur le site Web de l'IRSST.

Cette étude a été financée par l'IRSST. Les conclusions et recommandations sont celles des auteurs.

CONFORMÉMENT AUX POLITIQUES DE L'IRSST

Les résultats des travaux de recherche publiés dans ce document ont fait l'objet d'une évaluation par des pairs.

1 SOMMAIRE

Les isocyanates demeurent la principale cause d'asthme professionnel au Québec. La présente activité de recherche vise à répondre à un besoin exprimé par les inspecteurs de la CSST et à les soutenir dans le cadre de leur mandat en développant une approche globale qui permette le dosage des monomères d'isocyanates à de très faibles concentrations. En effet, le travailleur atteint peut réagir à de très faibles concentrations d'isocyanates et les méthodes analytiques actuelles ne permettent pas d'évaluer adéquatement la qualité du milieu de travail afin de pouvoir réintégrer le travailleur sensibilisé de façon sécuritaire.

Au niveau analytique, le couplage de la chromatographie liquide à haute performance, de l'interface d'électronébulisation et de la spectrométrie de masse à triple quadripôle permettent l'atteinte d'une meilleure sensibilité et d'une meilleure spécificité. Les limites inférieures de quantification obtenues en solution varient de 0,13 ng/mL pour le 2,4TDI à 0,61 ng/mL pour le HDI, ce qui représente un gain de sensibilité de l'ordre de 8 à 20 fois par rapport aux méthodes usuelles. De plus, la spécificité de la méthode est substantiellement accrue et permet une analyse directement sur la fonction isocyanate, à l'aide du lithium comme adduit alcalin.

Au niveau du prélèvement, l'utilisation d'une cassette modifiée contenant une seule membrane imprégnée de réactif pour stabiliser les isocyanates est utilisée pour de faibles concentrations d'isocyanates dans l'air. Le temps d'échantillonnage peut se prolonger jusqu'à huit heures, multipliant par un facteur de l'ordre de 30, le volume total d'air prélevé par rapport au temps de prélèvement usuel de 15 minutes.

En conclusion, la nouvelle méthode analytique développée, combinée à une stratégie d'échantillonnage modifiée, permet la mesure de concentrations dans l'air de l'ordre de 0,0002 ppb, soit des concentrations de monomères d'isocyanates dans l'air plus de 200 fois plus faibles que la méthode IRSST actuelle. De plus, cette méthode analytique est applicable à la quantification de monomères résiduels dans les matériaux. Cette nouvelle approche permet dorénavant le dosage d'isocyanates à de très faibles concentrations offrant ainsi l'opportunité de suivre le profil de dispersion de ces substances dans l'entreprise. Cette méthode sera particulièrement utile pour les inspecteurs de la CSST qui souhaitent, dans certains cas, identifier un poste de travail très sécuritaire, permettant ainsi le retour au travail d'une personne sensibilisée aux isocyanates.

LISTE DES ABRÉVIATIONS, SIGLES ET ACRONYMES

ACGIH	American Conference of Governmental Industrial Hygienists
ACN	Acétonitrile
ACS	American Chemical Society
CIS	Coordination par jet ionique (coordination ionspray)
CLHP	Chromatographie liquide à haute performance
CPG	Chromatographie en phase gazeuse
Cs	Césium
CSST	Commission de la santé et de la sécurité du travail du Québec
DAD	Barrette de photodiodes (diode array detector)
d.i.	Diamètre interne
DMAP	4-Diméthylaminopyridine
DMF	Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DTBD	Di-tert-butyl dicarbonate
ESI	Interface d'électronébulisation (electrospray ionisation)
FFV	Filtre de fibre de verre
HDI	Diisocyanate d'hexaméthylène
HDIMOPIP	Dérivé MOPIP du HDI
HSE	Health and Safety Executive, Grande-Bretagne
IRSST	Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et sécurité au travail
K	Potassium
KV	Kilovolt
Li	Lithium
LOD	Limite de détection (limit of detection)
LOQ	Limite de quantification (limit of quantification)
MAMA	9-(N-méthylaminométhyl)-anthracène
MDI	Diisocyanate-4,4' de diphénylméthane
MDIMOPIP	Dérivé MOPIP du MDI
MeOH	Méthanol
Min	Minute
MOPIP	1-(2-méthoxyphényl)pipérazine
m/z	rapport masse sur charge
Na	Sodium
NCO	Fonction isocyanate
Psi	Livres par pouce carré (pounds per square inch)
Rb	Rubidium
RMN	Résonance magnétique nucléaire
RSST	Règlement sur la santé et sécurité au travail
Sec	Seconde
SM	Spectrométrie de masse
SM/SM	Spectrométrie de masse en tandem
TDI	Diisocyanate de toluène
TDIMOPIP	Dérivé MOPIP du TDI
UQAM	Université du Québec à Montréal
UV	Détection par ultraviolet
UVF	Détection par ultraviolet/fluorescence
VEMP	Valeur d'exposition moyenne pondérée

2 REMERCIEMENTS

Cette activité de recherche, subventionnée par l'IRSST, projet 099-192, a principalement été réalisée à l'IRSST par M. Sébastien Gagné dans le cadre de ses études de maîtrise (UQAM-IRSST). Les auteurs tiennent à souligner les contributions de Mme Lucie René, M. Bernard Caron, M. Rodrigue Gravel et Mme Lucile Richard à la réalisation de cette étude de même que l'apport financier de l'UQAM par le Programme Institutionnel de Bourse de maîtrise offerte à M. Gagné.

TABLE DES MATIÈRES

1 SOMMAIRE 1

LISTE DES ABRÉVIATIONS, SIGLES ET ACRONYMES 2

2 REMERCIEMENTS 3

3 INTRODUCTION 6

3.1 LES ISOCYANATES : CE QU'ILS SONT 6

3.2 LES RISQUES À LA SANTÉ 6

3.3 LA PROBLÉMATIQUE DE SANTÉ AU TRAVAIL 7

3.4 LES DÉFIS DE L'ANALYSE À HAUTE SENSIBILITÉ ET L'APPROCHE ENVISAGÉE 8

4 BUT DE L'ETUDE 11

5 PROTOCOLE ET METHODE 12

5.1 MISE AU POINT D'UNE MÉTHODE À HAUTE SENSIBILITÉ EN LABORATOIRE 12

5.1.1 Produits chimiques 12

5.1.2 Préparation des solutions 12

5.1.3 Instrumentation 13

5.2 DOSAGE D'ISOCYANATES LIBRES DANS DES MATÉRIAUX 13

5.2.1 Produits chimiques 13

5.2.2 Préparation des solutions 13

5.2.3 Procédure d'extraction des isocyanates non réagis dans les mousses 13

5.2.4 Échantillons dopés 14

5.2.5 Instrumentation 14

5.3 MISE AU POINT D'UN SYSTÈME DE PRÉLÈVEMENT DANS L'AIR 14

5.3.1 Cassette d'échantillonnage 14

5.3.2 Membranes dopées 14

5.3.3 Système de génération de vapeurs 14

5.3.4 Analyse des isocyanates sous forme vapeur dans l'air 15

5.3.5 Analyse à haute sensibilité d'isocyanates sous forme vapeur dans l'air 15

6 RESULTATS ET DISCUSSION 16

6.1 MISE AU POINT EN LABORATOIRE D'UNE MÉTHODE À HAUTE SENSIBILITÉ PAR PROTONATION 16

6.2 MISE AU POINT EN LABORATOIRE D'UNE MÉTHODE À HAUTE SENSIBILITÉ PAR ADDUIT ALCALIN... 18
6.3 DOSAGE DES MONOMÈRES RÉSIDUELS DANS LES MOUSSES DE POLYURÉTHANE ... 22
6.4 DÉVELOPPEMENT ET ÉVALUATION D'UN SYSTÈME DE PRÉLÈVEMENT DANS L'AIR ... 25
6.4.1 Remplacement du système de prélèvement Iso-Chek® ... 25
6.4.2 Dosage en laboratoire des isocyanates dans l'air à des concentrations inférieures au ppb ... 26
6.4.3 Capacité du système de prélèvement à conserver les isocyanates captés ... 27
6.4.4 Efficacité de collection du système modifié ... 28
6.5 ÉVALUATIONS PRÉLIMINAIRES EN ENTREPRISES ... 28

7 CONCLUSION ... 32

8 BIBLIOGRAPHIE ... 34

9 DIFFUSION ET EXPLOITATION DES RESULTATS AU 20 DECEMBRE 2004 ... 38
9.1 PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES ... 38
9.2 MÉMOIRE DE MAÎTRISE ... 38
9.3 COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES ... 38

3 Introduction

3.1 Les isocyanates : ce qu'ils sont

Les isocyanates sont des molécules organiques possédant des fonctions NCO. Préparés pour la première fois en 1849 par l'Allemand Wurtz, il faudra attendre la seconde guerre mondiale pour une utilisation commerciale des isocyanates (1, 2). Depuis, de nombreux procédés industriels font appel aux isocyanates et l'industrie des polymères les utilise abondamment dans la fabrication de polyuréthanes dont environ huit millions de tonnes métriques sont produites annuellement dans un marché qui se développe de façon continue à raison d'un accroissement de 10% à 15% par an depuis plusieurs années (3).

Les isocyanates sont regroupés en trois classes : les monoisocyanates contenant une seule fonction isocyanate ne sont pas ou peu utilisés au Québec; les diisocyanates (deux fonctions isocyanates) sont les seuls réglementés et constituent le monomère, la plus petite unité de base permettant la polymérisation; les polyisocyanates ou oligomères, non réglementés, sont les composés majoritairement utilisés par l'industrie dans des bases commerciales pré-polymériques. Combinés à des alcools polyfonctionnels, les isocyanates forment les polyuréthanes qui se retrouvent dans la préparation de mousses souples et rigides, de colles, de peinture et de panneaux rigides qui ne constituent que quelques-unes des multiples utilisations actuelles de ces substances (1, 4).

3.2 Les risques à la santé

Les isocyanates sont des irritants et des sensibilisants respiratoires et cutanés puissants dont la manifestation la plus sévère est l'asthme professionnel (5-12). D'ailleurs, les isocyanates sont la cause la plus importante d'asthme professionnel dans la majorité des pays industrialisés (12,13), incluant le Québec où cette problématique est bien connue et a déjà fait l'objet de nombreuses recherches soutenues par l'Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et sécurité du travail et disponibles sur le site internet de l'organisme (14). Les connaissances actuelles sur cette problématique et les façons d'éviter le développement de nouvelles maladies professionnelles qui leur sont reliées ont été intégrées dans un guide d'utilisation sécuritaire (4) et ont fait l'objet d'un comité d'experts internationaux (15). La littérature fait mention que 5% à 10% des travailleurs exposés aux isocyanates sont susceptibles de développer une sensibilisation à ces derniers au cours de leur carrière (16-20). De plus, il a été démontré qu'une fois sensibilisés aux isocyanates, les travailleurs peuvent réagir à de très faibles concentrations d'isocyanates (11, 21-23), soit à des niveaux bien inférieurs à la valeur d'exposition moyenne pondérée (VEMP) (24). La plupart des pneumologues considèrent qu'une personne sensibilisée ne devrait pas être exposée aux isocyanates, même à une concentration de 1% de la norme.

Compte tenu de la toxicité des isocyanates et de la gravité des risques à la santé, la réglementation adoptée dans différents pays devient de plus en plus sévère afin d'assurer

une meilleure protection des travailleurs (24, 25). Néanmoins, ces normes ne tiennent compte que de la toxicité des monomères alors qu'il a été démontré que les oligomères sont également toxiques et peuvent, à eux-seuls, conduire à l'asthme professionnel (10, 22, 26). En 2001, au Québec, le RSST a adopté une VEMP de 5 ppb pour plusieurs des monomères de diisocyanates et l'article 42 du règlement mentionne que l'exposition aux isocyanates doit être réduite au minimum, même si la VEMP est respectée (24). La modification des formulations industrielles où on conserve la même teneur en fonctions isocyanates totales tout en diminuant la proportion de monomères, qui sont les seul isocyanates réglementés, permet ainsi de rencontrer plus facilement les normes. Dans un tel contexte et sachant que les oligomères contribuent également à la toxicité de ces substances, il devient de plus en plus pertinent de reconsidérer les normes actuelles afin de tenir compte de l'ensemble des fonctions isocyanates. Il semble que seulement la Grande-Bretagne, via le HSE, tienne actuellement compte des données scientifiques au niveau de sa législation en couvrant l'ensemble des fonctions isocyanates (27). L'ACGIH, souvent considéré comme une référence incontournable par les organismes réglementaires, ne propose pas et ne considère pas actuellement proposer une valeur de référence pour les oligomères d'isocyanates (28).

3.3 La problématique de santé au travail

Les propriétés physico-chimiques et les procédés de mise en œuvre ont un impact majeur sur le potentiel d'exposition des travailleurs aux isocyanates. Ainsi, la tension de vapeur des produits étant plus grande pour de petites molécules que pour les plus lourdes de la même famille, on favorisera, dans les mélanges industriels, une teneur minimale en monomère lorsque celui-ci est volatil. C'est ainsi que les mélanges industriels contiennent maintenant moins de 1 % de monomère de HDI, très volatil et pouvant facilement être absorbé par voie pulmonaire alors que le MDI, presque non volatil, peut contenir jusqu'à 65 % de monomères (29, 30).

Par contre, l'absorption pulmonaire peut provenir non seulement des isocyanates sous forme vapeur, mais également sous forme aérosol. En effet, plusieurs procédés peuvent générer des aérosols liquides ou solides qui sont aéroportés en milieu de travail. À titre d'exemple, l'utilisation de pistolet lors de l'application d'une peinture à base d'isocyanates génère des aérosols, dont la concentration peut être contrôlée par une ventilation adéquate et par un choix de l'équipement générant un minimum d'aérosols (31).

Les surfaces de travail contaminées, tout comme les outils ou les matériaux à base d'isocyanates peuvent également contribuer à l'absorption de ces substances, mais cette fois, l'absorption provient d'une exposition cutanée (29, 31-34) Notons finalement que la dégradation thermique de produits à base de polyuréthanes conduit à l'émission de différents isocyanates sous formes de vapeurs et d'aérosols (35, 36).

L'évaluation de l'exposition des travailleurs aux isocyanates doit donc tenir compte de diverses variables dont les substances en jeu, les procédés industriels, le temps de réaction

des produits mis en œuvre, les températures de travail et les conditions ambiantes générales dont la ventilation ainsi que des équipements de protection personnels portés par le ou les travailleurs qui offrent une barrière à l'absorption du produit.

En dépit des normes et des efforts soutenus de prévention au Québec, plusieurs travailleurs développent de l'asthme professionnel aux isocyanates et ne peuvent plus être exposés à ces substances, ce qui peut se traduire par des impacts financiers et sociaux très importants sur le devenir de ces personnes et de leurs familles. Afin de minimiser les conséquences négatives du développement de cette maladie professionnelle, la CSST favorise le retour au travail de façon sécuritaire, lorsque médicalement possible, de ces personnes. Or, les limites des méthodes actuelles couramment utilisées dans les laboratoires d'hygiène industrielle (37) ne permettent pas de déterminer de façon acceptable s'il y a possibilité de retour au travail de façon sécuritaire, ce qui signifie sans exposition ou à un niveau d'exposition beaucoup plus faible que 1 % de la norme actuelle.

La CSST a demandé à l'IRSST de se pencher sur cette problématique. L'objectif de la présente étude vise donc le développement d'une nouvelle approche analytique pour le laboratoire doublée d'une modification au niveau de l'échantillonnage des monomères d'isocyanates présents à de très faibles concentrations et ce, avec une spécificité accrue pour chacun des diisocyanates.

3.4 Les défis de l'analyse à haute sensibilité et l'approche envisagée

Les diisocyanates sont constitués de fonctions NCO chimiquement réactives. Afin de pouvoir conserver ces substances jusqu'à leur analyse en laboratoire, elles doivent être stabilisées pendant ou immédiatement après l'échantillonnage, par exemple avec une amine secondaire telle la 1-(2-Méthoxyphényl)pipérazine (MOPIP). En réagissant spécifiquement avec les isocyanates, cette amine permet une identification et une quantification analytique des diisocyanates à partir d'un dérivé urée (37, 38). Les méthodes analytiques les plus sensibles couramment utilisées en hygiène industrielle utilisent la chromatographie liquide à haute performance (CLHP) avec détection par l'absorption dans l'ultraviolet en utilisant une barrette de photodiodes (UV-BPD), la CLHP avec détection en série par ultraviolet/ fluorescence (UVF) et la CLHP avec détection par spectrométrie de masse (SM) (37-44). Toutes ces méthodes, actuellement disponibles, ont approximativement la même limite inférieure de quantification (LQ). La LQ de la méthode actuellement utilisée au Québec est de 4,5 ng/mL (45) en solution, équivalant à 0,044 ppb dans l'air pour un volume d'échantillonnage de 15 L. Ce niveau de sensibilité permet de doser un échantillon dont la concentration correspond à environ 1 % de la norme. Récemment, des chercheurs ont enrichi des échantillons des dérivés MOPIP dans une pré-colonne avant de réaliser l'analyse par chromatographie liquide, ce qui a permis d'obtenir une sensibilité analytique atteignant 0,2 ng/mL (46). De plus, l'utilisation d'un nouveau réactif a permis d'obtenir des limites de détection de l'ordre de 0,9 ng/mL (47).

En tenant compte des volumes différents de prélèvement pour chacune des méthodes couramment utilisée en hygiène industrielle, on en conclut qu'aucune méthode analytique ne permet de déterminer quantitativement la teneur en monomères d'isocyanates à des concentrations bien inférieures à 1 % de la VEMP (24), niveau auquel des travailleurs très sensibilisés pourraient réagir (21-23). Il existe par ailleurs des possibilités d'interférences, considérant que les systèmes de détection ne sont par spécifiques (45).

Une nouvelle approche à la détermination d'isocyanates à des niveaux de concentrations de quelques ordres de grandeur plus faibles que les méthodes actuellement disponibles doit donc être envisagée. D'une part, celle-ci pourrait être basée sur l'utilisation de la double spectrométrie de masse (SM/SM) selon une approche de protonation de l'analyte en couplant la CLHP à un spectromètre de masse à triple quadripôle à l'aide d'une interface d'électronébulisation (ESI), tel qu'utilisé par Dahlin *et al.* (44) ou encore, d'utiliser l'approche des adduits alcalins plutôt que la protonation. D'autre part, le développement d'un système de prélèvement permettant d'échantillonner sur de longues périodes de temps contribuerait également au gain global de sensibilité.

Avec le mode de détection par spectrométrie de masse, la spécificité de l'analyse est grandement améliorée puisqu'il discrimine toute masse ne correspondant pas au produit d'intérêt. Une interface d'électronébulisation (ESI) permet un couplage efficace entre la CLHP et la spectrométrie de masse. Cette interface permet une ionisation douce de l'analyte en produisant des ions moléculaires gazeux à partir d'une solution provenant de la CLHP et conduit à une sensibilité de l'ordre du picomole.

L'ESI permet la production de molécules ionisées sous forme vapeur à partir d'une solution liquide en créant un fin jet de gouttelettes en présence d'un fort champ électrique (48). Le niveau de sensibilité accessible à partir de cette technologie devient une technique de choix pour la mesure d'ultratraces. Enfin, la spécificité de la détection s'avère accrue avec l'avènement de la détection par spectrométrie de masse en tandem (SM/SM) (49-53). Ce dernier type d'analyseur de masse permet de discriminer toute masse différente de l'ion d'intérêt et d'un fragment caractéristique de cette molécule d'intérêt. De façon plus précise, les triples quadripôles analysent spécifiquement le *m/z* d'un ion mère qui pourra par la suite être fragmenté dans une cellule à collision dont des *m/z* d'ions filles spécifiques à l'ion mère seront analysés. Ce double niveau de spécificité minimise de façon significative la possibilité d'interférence. De plus, la spécificité de la fragmentation peut être manipulée en positionnant des adduits sur la molécule mère. Cette technologie de positionnement d'adduit sur la molécule se nomme coordination par jet ionique (CIS) et est réalisée à même l'ESI. Des différences de fragmentation entre un composé protoné et un composé lié à un adduit alcalin ont déjà été rapportées dans la littérature pour des caractérisations de peptides, de lipides et de sucres mais, à notre connaissance, n'ont jamais été utilisés pour la détermination des isocyanates (53-57). Enfin, une utilisation adéquate du triple quadripôle permet des mesures de très faibles concentrations. De cette façon, en minimisant le nombre de rapports *m/z* balayés, les quadripôles passent plus de temps à sonder la présence d'un rapport *m/z* spécifique permettant des mesures au niveau de l'ultratrace.

Une modification du système de prélèvement actuel, visant des échantillonnages sur de plus longues périodes, augmenterait également la sensibilité globale qui permettrait d'atteindre des seuils plus faibles en concentration de monomères d'isocyanates par mètre cube d'air prélevé. Actuellement, la stratégie d'échantillonnage de l'IRSST implique un échantillonneur à deux étages sous forme de cassette. Ce système, développé à l'Institut, est commercialement disponible sous le nom de Iso-Chek® (58, 59). À son entrée dans le système, l'air est aspiré au travers d'un filtre de Téflon inerte qui sert d'impacteur afin de collecter les aérosols. Par la suite, l'air se dirige vers un second filtre, celui-ci de fibre de verre imprégné de réactif qui dérive, simultanément à la collection, les vapeurs d'isocyanates présentes. À la fin de la période d'échantillonnage de 15 minutes, le filtre de Téflon doit être retiré de la cassette et déposé dans une solution contenant un réactif spécifique afin de dériver l'ensemble des isocyanates présents à sa surface. Ce système ne permet pas une dérivation et une collection simultanée des aérosols et une partie de l'analyte d'intérêt peut être perdu suite à des réactions secondaires durant l'échantillonnage. Le temps d'échantillonnage est de 15 minutes à un débit de un litre par minute, mais il pourrait s'étendre à plusieurs heures dans des conditions où les aérosols ne sont pas présents.

Dans un contexte où les concentrations recherchées d'isocyanates sont extrêmement faibles, il est assumé que ceux-ci seront totalement sous forme vapeur ou sous forme de très fins aérosols qui pénétreront efficacement une membrane filtrante. Dans une telle situation, le système de prélèvement peut contenir une seule membrane imprégnée d'un réactif qui stabilise les isocyanates en temps réel durant l'échantillonnage. Cette approche permettrait la réalisation de prélèvements sur de longues périodes de temps sans craindre les pertes d'isocyanates non réagis.

Le présent rapport décrit les démarches expérimentales utilisées et présente les principaux résultats obtenus dans le cadre du développement d'une méthode de dosage des isocyanates à très faibles concentrations applicable en hygiène industrielle. Les monomères de diisocyanate d'hexaméthylène (HDI), de diisocyanate de 4,4'-diphénylméthane (MDI) et de toluène diisocyanate (2,4-TDI et 2,6-TDI) sont utilisés comme modèles.

4 But de l'étude

L'objectif principal de cette étude consiste à développer d'une nouvelle approche visant la détermination spécifique de monomères d'isocyanates en milieu de travail à des niveaux de concentration dans l'air bien inférieurs à 1% de la norme actuelle de 5 ppb ainsi qu'à l'état de trace dans les matériaux.

Trois objectifs secondaires en découlent :

- utiliser la CLHP couplée à l'ESI et la SM/SM à triple quadripôle pour accroître la spécificité de l'analyse, identifier le mode d'ionisation (protonation ou adduit alcalin) offrant les meilleurs résultats et optimiser les paramètres analytiques afin d'obtenir la sensibilité analytique maximale de façon répétitive et reproductible pour l'ensemble des monomères;
- extraire des monomères non réagis dans les mousses de TDI avec un solvant et une dérivation adéquate, établir les taux de récupération à partir d'échantillons dopés pour les différents monomères de TDI et documenter la présence de monomères non réagis au niveau d'ultratraces au sein de différents produits finis;
- adapter le système de prélèvement Iso-Chek® de l'IRSST ou en développer un nouveau permettant la mesure d'ultratraces d'isocyanates, doser les monomères dans un environnement contrôlé, expérimenter la capacité du système de prélèvement à capter les monomères et à les conserver pour une période de plusieurs heures et estimer l'efficacité de collection du système de prélèvement en expérimentant la méthode globale dans quelques situations réelles en milieu de travail.

5 Protocole et méthode

L'ensemble des protocoles expérimentaux ont déjà été décrits en détail ailleurs (38, 45, 51-53, 60-62).

5.1 Mise au point d'une méthode à haute sensibilité en laboratoire

5.1.1 Produits chimiques

Les monomères de HDI 98%, de MDI 98% et le MOPIP 98% ont été acquis d'Aldrich Chemical Company (Milwaukee,WI) et sont utilisés sans purification préalable. L'acétonitrile (ACN) et l'eau, tous deux de qualité CLHP, proviennent de Fisher Scientific Co. (Pittsburgh, PA.), le diméthylsulfoxide (DMSO) 99,8% de EM Science (Gibbstown, NJ.), l'acide acétique glacial 99,9%, le dichlorométhane et le diméthylformamide (DMF) de qualité ACS sont de J.T. Baker (Phillipsburg, NJ). L'acétate d'ammonium 99% a été obtenu de Fluka Chemical Corp. (Ronkonkoma, NY). Le composé Met-Arg-Phe-Ala (MRFA) pour la calibration du spectromètre de masse Finnigan TSQ 700 est fourni par Finnigan (San Jose, CA) et le diméthylsulfoxyde deutéré (DMSO-d_6) 99,9% pour la RMN provient d'Aldrich Chemical Company (Milwaukee,WI).

5.1.2 Préparation des solutions

Préparation des solutions tampons. Pour la méthode par protonation, préparer une solution 2 mM d'acétate d'ammonium dans l'eau et ajuster le pH à 3,5 avec de l'acide acétique glacial. Pour la méthode par adduit alcalin, le tampon est composé d'une solution de 204 mg d'acétate de lithium par litre d'eau de pureté CLHP. Le pH du tampon est ajusté à 3,5 avec l'acide acétique glacial. Filtrer tous les tampons sous vide sur un filtre 0,22 µm.

Préparation des solutions étalons. La procédure expérimentale pour la dérivation du HDI et MDI avec le MOPIP est décrite dans la littérature (38). La pureté de ces étalons a été vérifiée par CLHP-UV sur un appareil Hewlett-Packard série 1100, muni d'un détecteur UV Hewlett-Packard série 1050, d'une colonne Zorbax RX-C18, 5 µm (15 cm x 2,1 mm DI) selon un gradient de 30% ACN vers 70% ACN en 25 minutes, par RMN ^{1}H sur un Gemini 300BB 300 MHz et par CLHP-SM sur un appareil Hewlett-Packard série 1100. L'interface d'électronébulisation (ESI) et le spectromètre de masse MAT TSQ 700 sont de Finnigan. Les solutions mères des dérivés urées dans le DMF ont une concentration de 0,125 mg/mL. Les solutions étalons pour les analyses par protonation sont préparées à partir de la solution mère en diluant avec une solution de désorption constituée de 80%ACN/20%DMSO (V/V). Des facteurs de conversion de 0,3038 et de 0,3936 sont utilisés afin de convertir respectivement les concentrations de HDIMOPIP et MDIMOPIP en concentration de monomères de HDI et de MDI. Les solutions étalons pour les analyses par adduit alcalin sont préparées à partir de la solution mère en diluant avec une solution de désorption constituée de 80%MeOH/20%DMSO/0,5% anhydride acétique (V/V).

5.1.3 Instrumentation

Le CLHP, l'interface, le spectromètre de masse et la colonne sont décrits ci-dessus. La phase mobile isocratique pour l'approche par protonation est de 80% ACN / 20% tampon pour HDI et MDI et 45% ACN pour les TDI, le débit est de 200 µL/min et la colonne est utilisée à température ambiante. Pour l'analyse par adduit alcalin, la phase mobile est plutôt de 80% MeOH / 20% tampon pour le HDI et le MDI et de 60% MeOH pour les TDI. L'ensemble des tensions du TSQ 700 sont optimisées de façon à obtenir le meilleur ratio signal sur bruit. L'optimisation des paramètres de l'interface s'effectue par infusion à 7 µL/min à partir de solutions de HDIMOPIP de 379,5 ng/mL et de MDIMOPIP de 632,5 ng/mL avec l'azote comme gaz de nébulisation à 70 psi et comme gaz auxiliaire à 2 L/min. Le temps de balayage est de 0,23 sec. La tension de l'électromultiplicateur est fixée à 1200 V. Les analyses par CLHP sont réalisées avec un volume d'injection de 10 µL et avec un temps de balayage de 0,23 sec. La tension de l'électromultiplicateur est fixée à 1800 V.

5.2 Dosage d'isocyanates libres dans des matériaux

5.2.1 Produits chimiques

Les monomères de 2,4-TDI (96%) et de 2,6-TDI (97%) proviennent de Aldrich Chemical Company (Milwaukee,WI) et sont utilisés sans purification. L'acétate de sodium trihydrate, de pureté ACS provient de Fisher Scientific Co. (Pittsburg, PA.) et les acétates de lithium dihydrate (98%), de potassium, (99+%), de rubidium (99,8%) et de césium (99,9%) de Aldrich Chemical Company (Milwaukee,WI). Le DMSO-d6 (99,9%) pour l'étalonnage de la RMN est achetée de Aldrich Chemical Company (Milwaukee,WI). Les autres produits utilisés ont été décrits en 5.1.1.

5.2.2 Préparation des solutions

La préparation des solutions tampons a été décrite en 5.1.2 alors que la préparation des solutions et la dérivation avec le MOPIP ont déjà été décrites (38). La pureté des étalons a été vérifiée par CLHP-UV-SM et par RMN ^{1}H sur un appareil Gemini 300BB à 300 MHz. Une solution mère de TDIMOPIP est préparée en dissolvant 25 mg de dérivé urée dans la diméthylformamide. Des solutions étalons sont préparées à des concentrations atteignant 32,8 $ngmL^{-1}$ pour le 2,4-TDI et 31,3 $ngmL^{-1}$ pour le 2,6-TDI dans une solution 80% ACN / 20% DMSO.

5.2.3 Procédure d'extraction des isocyanates non réagis dans les mousses

Approximativement 0,5 g de mousse sont pesés avec précision et découpés en petits morceaux. On ajoute 100 mL de toluène et la suspension est agitée pendant 30 minutes à température ambiante, puis filtrée sur un Buchner et lavée au toluène. Un mL de solution de

MOPIP (5mg/mL) est ajouté au filtrat et agité pour la nuit. Après évaporation du toluène sur un évaporateur rotatif, le dérivé urée est solubilisé avec 9,95 mL de solution de désorption. Le tout est transféré dans un ballon volumétrique de 10 mL où 0,05 mL d'anhydride acétique est ajouté pour neutraliser l'excès de MOPIP.

5.2.4 Échantillons dopés

Environ précisément 0,5 g de mousse sont coupés en petites pièces et une quantité connue de monomère de TDI dans le toluène est ajoutée puis le solvant évaporé. Ensuite, 100 mL de toluène sont ajoutés et la procédure d'extraction répétée.

5.2.5 Instrumentation

L'instrumentation a été optimisée en suivant la procédure décrite en 5.1.3.

5.3 Mise au point d'un système de prélèvement dans l'air

Les produits chimiques, la préparation des solutions et l'instrumentation analytique ont déjà été décrits précédemment dans ce chapitre.

5.3.1 Cassette d'échantillonnage

Chaque filtre de fibre de verre (FFV) de 25 mm de SKC est imprégné 30 minutes dans une solution de MOPIP de 4 mg/mL dans le toluène. Le toluène est évaporé une nuit en déposant la membrane sur une surface plane dans une chambre noire à température ambiante. Chaque filtre est inséré dans une cassette de 4 mm d'ouverture, la cassette pressée et l'étanchéité est vérifiée. Après échantillonnage, le dérivé urée est désorbé dans une solution 80 % ACN / 20 % DMSO contenant 0,5 % d'acide acétique pour l'analyse par adduits alcalins alors que pour les analyses par protonation, une solution de 80 % MeOH / 20% DMSO est utilisée.

5.3.2 Membranes dopées

Une solution étalon de concentration connue de chaque monomère d'isocyanate est préparée et un volume précis est ajouté directement à la seringue sur une membrane imprégnée. Après désorption, la concentration est évaluée.

5.3.3 Système de génération de vapeurs

Le système développé par l'IRSST (60) permet de générer des vapeurs ou des aérosols sous forme liquide. Dans la présente étude, le mode de génération en phase vapeur est utilisé puisque les isocyanates présents à l'état d'ultratraces sont sous forme de vapeur et non d'aérosol à cause des tensions de vapeurs de ces substances.

5.3.4 Analyse des isocyanates sous forme vapeur dans l'air

Le protocole utilisé est tiré des méthodes 224-3, 237-2 et 226-1 utilisées de routine à l'IRSST (38, 61, 62). Ces méthodes sont employées afin de valider les concentrations d'isocyanates générés dans la chambre. Sommairement, un FFV est imprégné de MAMA et introduit dans une cassette de 37 mm. L'air est aspiré par un orifice dans la cassette. Les vapeurs d'isocyanates réagissent avec le MAMA imprégné sur le FFV afin de produire un dérivé urée stable et quantifiable. Le filtre est par la suite introduit dans une jarre à pommade où le dérivé urée est désorbé par un solvant et analysé par CLHP-UV-FLU. La concentration d'isocyanate dans l'air est calculée en fonction d'une courbe d'étalonnage d'isocyanate en solution et de la quantité d'air prélevé.

5.3.5 Analyse à haute sensibilité d'isocyanates sous forme vapeur dans l'air

Un FFV est imprégné de MOPIP et est introduit dans une cassette de 25 mm tel que décrit en 5.3.1. De l'air est aspiré par un orifice et les vapeurs d'isocyanates réagissent avec le MOPIP afin de produire un dérivé urée stable qui est analysé selon la procédure 5.1.

6 Résultats et discussion

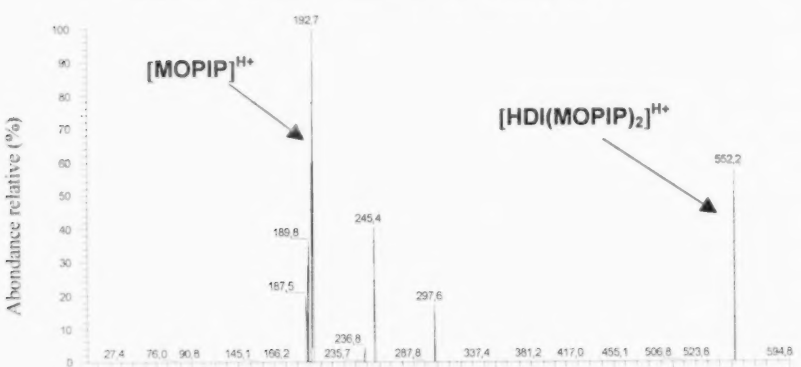
6.1 Mise au point en laboratoire d'une méthode à haute sensibilité par protonation

Le tableau 1 présente les valeurs optimales des paramètres instrumentaux de l'interface pour le dosage du HDIMOPIP et du MDIMOPIP utilisant la CLHP et la spectrométrie de masse par protonation alors que la figure 1 illustre le spectre de masse de m/z = 0 à m/z = 600 du HDIMOPIP.

Tableau 1. Paramètres optimaux pour l'analyse du HDIMOPIP et du MDIMOPIP par CLHP-ESI-SM/SM avec protonation.

Paramètres instrumentaux	Analyte	
	HDIMOPIP	MDIMOPIP
Courant de l'ESI (kV)	6	6
Température du capillaire (°C)	220	270
Pression cellule à collisions (mTorr)	1,0	1,0
Concentration du tampon d'acétate d'ammonium (mM)	2	2

Figure 1. Spectre de masse du $[HDI(MOPIP)_2]^{H+}$



À partir des conditions optimales déterminées précédemment, les limites de détection (LD) et les limites inférieures de quantification (LQ), la reproductibilité et la précision pour l'analyse du HDI et du MDI sont présentées au tableau 2. L'ion à 553 pour le HDI et l'ion à 635 pour le MDI sont sélectionnés au premier quadripôle (ion mère) et l'ion 193 (ion fille) est isolé au troisième quadripôle pour permettre la quantification des deux monomères

au détecteur. La LQ est définie comme étant la concentration équivalente à 10 fois l'écart type calculé à partir de dix mesures effectuées sur des échantillons dont la concentration se rapproche de la limite de détection prévue. La reproductibilité des résultats est calculée à partir de 6 mesures effectuées sur une concentration équivalente à 10 % de la VEMP. La précision est calculée à partir de mesures réparties sur six niveaux de concentrations du domaine d'application entre 0,001 et 0,1 fois la VEMP, répétées six fois, à partir de solutions mères différentes et sur différentes journées.

Tableau 2. Paramètres analytiques de la méthode par protonation lors de l'analyse du HDIMOPIP et du MDIMOPIP.

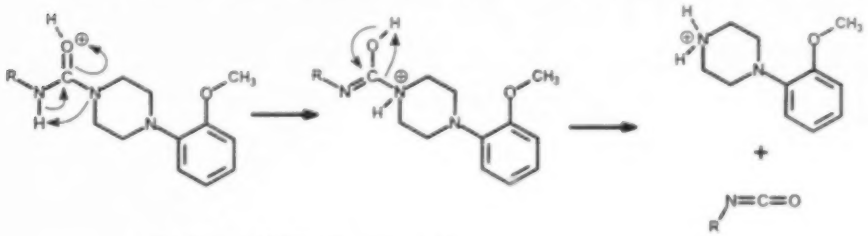
Paramètre	**Analyte**	
	HDIMOPIP	MDIMOPIP
Ion mère ($m/z \pm 0,3$)	553 (± 0,3)	635 (± 0,3)
Ion fille ($m/z \pm 0,3$)	193 (± 0,3)	193 (± 0,3)
Domaine d'étalonnage (ng/mL)	0,3 – 31	0,4 – 40
LD (ng/mL)	0,2	0,2
LQ (ng/mL)	0,6	0,6
R^2	0,9993	0,9996
Reproductibilité	97 %	98 %
Précision	95 %	98 %

Cette approche, rapportée pour la première fois par Ostin *et al.* en 2002 (50), a permis d'accroître substantiellement la sensibilité lors de l'analyse de très faibles concentrations de monomères d'isocyanates. La LD de 10 ng/mL rapportée par ces derniers suite à l'utilisation de LC MS/MS est plus élevée que celles de 0,2 à 0,6 ng/mL mesurées dans la présente étude. Pour notre part, la stratégie a consisté à séparer les différents isocyanates par CLHP et à les introduire dans le spectromètre de masse par l'interface d'électronébulisation. L'utilisation d'un appareil de SM à triple quadripôle permet une détermination plus spécifique qu'en CLHP. En effet, en analysant uniquement le pic avec le temps d'élution correspondant aux complexes HDIMOPIP et MDIMOPIP et en sélectionnant, dans le premier quadripôle, un ion abondant (ion mère) spécifique à l'isocyanate à doser, l'analyse minimise grandement la possibilité d'interférence. Pour le HDIMOPIP, cet ion a un m/z = 553. En fragmentant par la suite cet ion mère à l'aide du second quadripôle, un fragment spécifique (ion fille) correspondant au réactif de dérivation avec un m/z = 193 est mesuré au détecteur.

Cette stratégie d'analyse permet d'améliorer sensiblement les méthodes analytiques existantes par chromatographie liquide car la sélection de deux ions dans le SM devient

plus spécifique, augmente d'un facteur sept à huit la sensibilité analytique et diminue la possibilité d'interférences. La spécificité de cette approche est telle que le composé, pour un temps de rétention donné, est détecté seulement s'il possède le *m/z* de [isocyanate(MOPIP)$_2$]$^{H+}$ et un fragment à *m/z* 193 équivalent à [MOPIP]$^{H+}$ tel que présenté dans le spectre de masse du dérivé [HDI-(MOPIP)$_2$]$^{H+}$ à la figure 1. Un mécanisme de fragmentation est proposé à la figure 2.

Figure 2. Mécanisme de fragmentation proposé du [HDI(MOPIP)$_2$]$^{H+}$.



Où R = (MOPIP diisocyanate)

Cette méthode possède une spécificité supérieure à toute méthode chromatographique en raison de la fragmentation qui minimise de façon significative la possibilité d'interférence à la détection. De plus, la méthode, dans les conditions proposées, possède une reproductibilité et une précision supérieure à 95% autant pour le HDI que pour le MDI, traduisant ainsi la stabilité de l'ionisation et de la fragmentation.

6.2 Mise au point en laboratoire d'une méthode à haute sensibilité par adduit alcalin

La méthode analytique développée en 6.1 et démontrée pour le HDI et le MDI a permis une importante amélioration de la sensibilité analytique et un accroissement de la spécificité de l'analyse, comparativement aux techniques usuelles par CLHP. Par contre, le fragment quantifié est spécifique au réactif (m/z = 193) et non à l'isocyanate. Une seconde approche a été explorée afin de déterminer s'il était possible de conserver ce gain de sensibilité tout en dosant un fragment spécifique à l'isocyanate.

Cette approche est basée sur la formation d'un adduit alcalin plutôt que sur la protonation du complexe MOPIP-isocyanate. Cette approche d'adduit alcalin, jamais utilisée pour le dosage d'isocyanates, conduit, dans le cas des sucres, des lipides et des peptides, à des patrons de fragmentation différents (54, 57, 63). Cette fois, les deux isomères du TDI ont été utilisés afin que cette technique puisse être appliquée non seulement dans l'air, mais également pour le dosage de monomères résiduels dans des matériaux finis, par exemple, dans des mousses à base de TDI. Les tableaux 3, 4 et 5 présentent respectivement les

conditions instrumentales utilisées, les paramètres de spectrométrie de masse optimisés pour chaque métal alcalin ainsi que les résultats analytiques obtenus avec différents adduits alcalins pour le 2,4-TDIMOPIP et le 2,6-TDIMOPIP.

Tableau 3 : Conditions analytiques pour le dosage du TDIMOPIP par CLHP-ESI-SM/SM avec adduit alcalin

Appareils	CLHP	Hewlett-Packard, série 1100
	Détecteur UV	Hewlett-Packard, série 1050, 254 nm
	Colonne	Zorbax C18 (150 x 2,1 mm, 5 u)
	ESI	Finnigan
	Spectromètre de masse	Triple quads, Finnigan TSQ 700
Conditions CLHP	Phase mobile	45% (95%ACN + 5%MeOH) / 55% tampon alcalin
	Débit	0,200 mL/min
	Volume d'injection	10 uL
Conditions d'injection	Débit	7 uL/min
	Concentration	2,6TDIMOPIP 379,5 ng/mL
	Gaz de nébulisation	70 psi azote
	Gaz auxiliaire	2L/min azote
	Temps de balayage	0,23 sec.
	Électromultiplicateur	1200V
Analyse CLHP	Temps d'élution 2,4TDI	12,2 min
	Temps d'élution 2,6TDI	8,7 min
	Électromultiplicateur	1800V

Tableau 4. Paramètres analytiques optimaux pour chacun des adduits alcalins.

Paramètre	Li^+	Na^+	K^+	Rb^+	Cs^+
Tension d'ionisation (kV)	4	4	4	4	4
Température du capillaire (°C)	280	320	260	260	280
Pression de la cellule de collision (mTorr)	2,5	2,5	2,5	3,0	3,0
Concentration du tampon d'acétate de lithium (mM)	2	2	2	2	2

La méthode de l'adduit alcalin permet une augmentation significative de la spécificité analytique par rapport à la méthode par protonation. En effet, dans l'approche par protonation, la charge est positionnée sur l'ion moléculaire dans le premier quadripôle (m/z = 559,3) mais, après la cellule de collision, la charge se trouve sur le réactif de dérivation (m/z = 193). La teneur en monomère d'isocyanate est donc déterminée

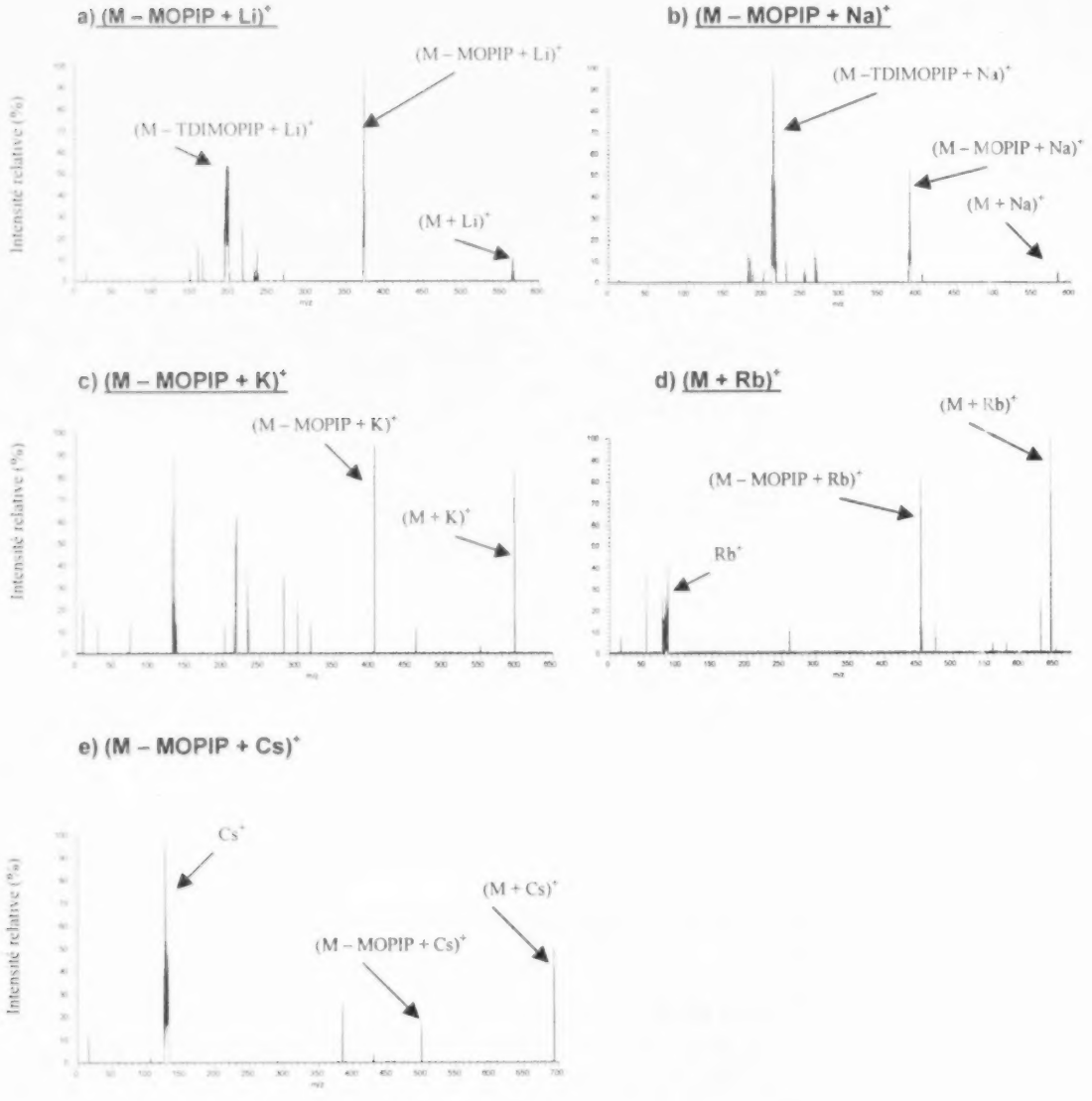
indirectement. Dans le cas de l'adduit alcalin, la charge se retrouve plutôt sur un fragment caractéristique de l'isocyanate qui est alors déterminé directement.

Tableau 5. Paramètres analytiques de la méthode par adduits lors de l'analyse du 2,4-TDIMOPIP et du 2,6-TDIMOPIP.

Composé	Paramètre	Li^+	Na^+	K^+	Rb^+	Cs^+
2,4TDI-MOPIP	Ion mère ($m/z \pm 0,3$)	565	581	597	643	691
	Ion fille ($m/z \pm 0,3$)	373	389	405	451	499
	Domaine d'étalonnage (ng/mL)	0,04 – 33	0,1 – 33	0,3 – 33	1,4 – 33	5,9 – 33
	LD (ng/mL)	0,04	0,07	0,3	1	6
	LQ (ng/mL)	0,1	0,3	1	5	20
	Reproductibilité	> 94 %	ND	ND	ND	ND
	Précision	> 95 %	ND	ND	ND	ND
2,6TDI-MOPIP	Ion mère ($m/z \pm 0,3$)	565	581	597	643	691
	Ion fille ($m/z \pm 0,3$)	373	389	405	451	499
	Domaine d'étalonnage (ng/mL)	0,10 – 31	0,10 - 31	0,22 - 31	0,90 - 31	4,3 - 31
	LD (ng/mL)	0,1	0,1	0,2	0,9	4
	LQ (ng/mL)	0,3	0,4	0,7	3	14
	Reproductibilité	> 92 %	ND	ND	ND	ND
	Précision	> 93 %	ND	ND	ND	ND

Les résultats du tableau 5 démontrent que cette méthode est très sensible (LD = 0,04 ng/mL pour l'adduit Li^+ en solution) et permet des dosages à de plus faibles concentrations que la méthode par protonation (tableau 2). De plus, la méthode est plus spécifique que par protonation. En effet, la chromatographie permet d'isoler le dérivé TDIMOPIP à un intervalle de temps étroit et reproductible. Par la suite, le premier quadripôle ne permet le passage que des ions dans une fenêtre étroite de m/z, ici, le $TDI(MOPIP)_2^{Met+}$. Les ions passant le premier quadripôle pénètrent dans le second qui sert de chambre de collision avant de sélectionner, au troisième quadripôle, uniquement les ions de m/z spécifiques au fragment $TDI(MOPIP)^{Met+}$. La figure 3 illustre les spectres de masse obtenus pour chacun des adduits alcalins.

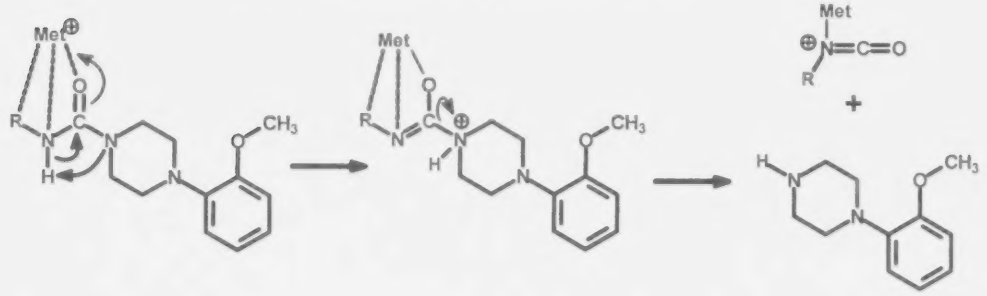
Figure 3. Spectres CIS-SM/SM des différents adduits alcalins.



L'utilisation d'un adduit alcalin, plutôt que la protonation, permet la détection d'un ion spécifique à l'isocyanate analysé et non pas au réactif de dérivation, le MOPIP. Cette approche élimine pratiquement toutes les possibilités d'interférences. Tel que déjà observé par d'autres chercheurs (54) la LD diminue avec la diminution du rayon du métal alcalin, faisant du lithium, l'adduit donnant la meilleure sensibilité analytique. Il est assumé que cette limite de détection peut être directement associée à la facilité d'induction de la fragmentation de l'ion pseudo-moléculaire. Le concept d'acides durs et mous de Pearson (64) suggère que le lithium se coordonne avec l'oxygène du carbonyle plus fermement qu'avec le césium, conduisant à une meilleure limite de détection. Ceci permet la formation d'un complexe de coordination plus stable qui va donc fragmenter de façon à produire un ion spécifique à l'isocyanate. Ce fragment sera d'autant plus intense que le complexe de coordination sera stable; donc il sera plus intense avec le lithium que les métaux alcalins de plus forts poids moléculaires. Un mécanisme de fragmentation est proposé en figure 4.

Avec l'utilisation du lithium comme adduit alcalin, la méthode montre une sensibilité comparable sinon meilleure à celle obtenue avec les espèces protonées mais avec une spécificité accrue. Cette approche conduit à la méthode la plus sensible et la plus spécifique jamais développée. La reproductibilité, calculée à partir de six mesures réalisées à chacune de six concentrations (36 déterminations) se situe entre 94 % et 98 % pour le 2,4-TDI et entre 92 % et 98 % pour le 2,6-TDI alors que la précision est supérieure à 93 % pour chacun des deux monomères de TDI. La précision est établie à partir de six concentrations différentes réparties sur tout le domaine d'étalonnage et répétées six fois pour chaque mesure par la même personne, sur le même instrument mais à trois journées différentes.

Figure 4. Mécanisme de fragmentation proposé



6.3 Dosage des monomères résiduels dans les mousses de polyuréthane

Disposant maintenant d'une méthode analytique très sensible et spécifique, la détermination de monomères d'isocyanates de TDI non réagis peut être réalisée dans des mousses commercialement disponibles. Trois échantillons sont étudiés : ceux-ci avaient été préparés de quelques semaines à plusieurs années auparavant. Le premier provient d'un

coussin de chaise. Le second est une mousse de protection servant à l'expédition de produits et le dernier est issu d'un matelas de camping. La période de trois jours établie par l'industrie, qui vise à s'assurer que les matériaux n'ont plus de fonctions isocyanates non réagies, était largement excédée pour tous les échantillons. D'ailleurs, des trois études répertoriées dans la littérature et qui ont permis d'établir les critères de l'industrie, deux (31,32) ne trouvent aucune trace de monomère de TDI trois jours après la production alors que la dernière (34) en détecte des traces en se basant sur le temps de rétention chromatographique par CLHP et par détection en série par ultraviolet/ fluorescence.

Le tableau 6 permet de comparer les sensibilités des différentes méthodes publiées pour la détermination de monomères de TDI dans les mousses. Ces données permettent de mettre en lumière le gain très substantiel de sensibilité obtenu par la méthode d'adduit alcalin par rapport aux autres méthodes existantes. La figure 5 compare l'intensité des signaux obtenus par CLHP et par SM/SM pour la détermination du niveau de monomère de TDI non réagi dans une mousse.

Tableau 6. Comparaison des LD de différentes méthodes utilisées pour la détermination de TDI dans les mousses.

Méthode	LD du 2,4TDI (ng/g)	LD du 2,6TDI (ng/g)
CPG-FID (sans dérivation)[27]	1×10^{4}	Non documenté
CPG-SM (Dérivation avec le méthanol)[28]	1×10^{1}	Non documenté
CLHP-UVF (dérivé MAMA)[30]	3×10^{3}	3×10^{3}
Méthode d'adduits au lithium – dérivation MOPIP	8×10^{-2}	2×10^{-1}

Puisque des traces de monomères ont été mesurées pour chacun de ces trois échantillons, les facteurs de récupération ont été déterminés. Le tableau 7 présente des facteurs de récupération de l'ordre de 81 à 88 % pour le 2,4-TDI dopé dans un échantillon de mousse, ce qui se compare avec les données disponibles dans la littérature. La récupération du 2,6-TDI dopé directement dans un échantillon de mousse de coussin de chaise est de l'ordre de 101 à 113% et a été déterminée pour une première fois.

Figure 5. Chromatogramme du TDI extrait d'une mousse de rembourrage de siège.

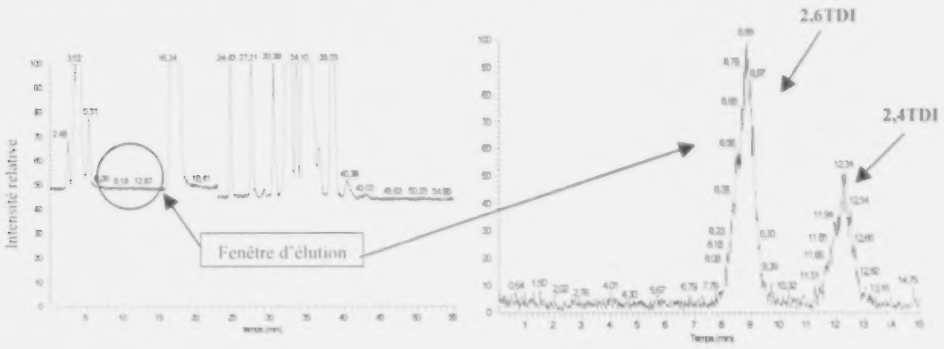


Tableau 7. Récupération de TDI dopé dans un échantillon de mousse

			% Récupération	
	Concentration (ng/g)	**n**	2,4TDI	2,6TDI
CPG-SM (Dérivé au méthanol) (27)	100	6	82 ± 7	Non documenté
	200	6	88 ± 4	Non documenté
Méthode d'adduit au lithium par CIS-SM/SM	130	3	85 ± 3	101 ± 10
	10	3	81 ± 2	113 ± 13
	15	3	88 ± 1	107 ± 10

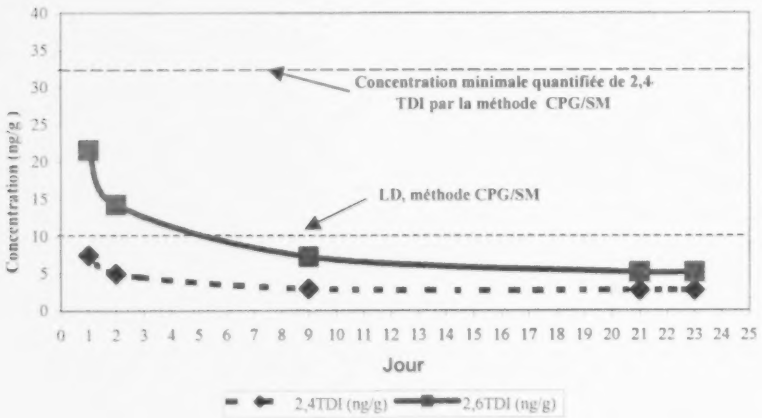
La récupération rapportée au tableau 7 est obtenue par différence entre un échantillon de mousse dopé et un échantillon vierge. Trois échantillons non dopés ont permis de doser des concentrations initiales de 2,9 ng g^{-1} ± 2 % pour le 2,4-TDI et 7,2 ng g^{-1} ± 9 % pour le 2,6-TDI. Ces récupérations de plus de 80 % sont considérées comme excellentes, spécialement lorsque de très faibles concentrations sont mesurées.

La figure 5 montre les chromatogrammes obtenus de l'extraction du TDI d'un échantillon de mousse. Alors que l'analyse par CLHP avec détection UV à 254 nm ne permet pas de détecter les isocyanates, le spectre obtenu par SM/SM avec adduit au lithium permet de quantifier les pics de 2,4-TDI et 2,6-TDI. Avec cette nouvelle approche, il devient dorénavant possible de suivre l'évolution dans le temps de la concentration de monomères d'isocyanates libres dans les matériaux. La figure 6 représente la diminution dans le temps de la teneur en isocyanates non réagis dans un échantillon de mousse finement divisé et exposé à l'air ambiant. On peut y constater les vitesses de dégradation différentes pour le

2,4-TDI et le 2,6-TDI. La figure indique également les concentrations limites actuellement dosables en utilisant la méthode la plus sensible actuellement disponible dans la littérature, la méthode par CPG/SM.

De tous les échantillons analysés, aucune des méthodes par CPG-FID, CPG/SM et CLHP-UVF (31, 32, 34) n'aurait permis de mettre en évidence la présence d'isocyanates non réagis. Par contre, la nouvelle méthode développée par CLHP-SM/SM avec adduit de lithium a permis de quantifier la teneur en isocyanates non réagis dans chacun des échantillons.

Figure 6. Mesure par CLHP-CIS-SM/SM du TDI résiduel provenant d'une mousse de coussin de chaise exposée à l'air



6.4 Développement et évaluation d'un système de prélèvement dans l'air

6.4.1 Remplacement du système de prélèvement Iso-Chek®

Dans un premier temps, le système Iso-Chek® développé à l'IRSST (58, 59) a été considéré mais n'a pas été retenu pour la mesure d'isocyanates à l'état d'ultratraces dans l'air. À ces très faibles niveaux de concentrations, il est assumé que les isocyanates dans l'air se retrouvent totalement sous forme vapeur et non d'un mélange vapeur-aérosol à cause des tensions de vapeurs de ces substances. Dans une telle situation, le filtre de téflon généralement positionné à l'entrée de la cassette et nécessaire à l'échantillonnage des aérosols devient inutile et peut être supprimé. De plus, la surface de la membrane de fibres de verre (FFV) a été diminuée, passant de 37 mm de diamètre à 25 mm, ce qui peut être fait

à cause de la cinétique de réaction très rapide en phase gazeuse. Finalement, compte tenu que tous les isocyanates sont stabilisés en temps réel, que le dérivé avec le MOPIP est stable, que la concentration d'isocyanates est faible et que la quantité de réactif de dérivation est présente en large excès, le temps de prélèvement peut être ajusté pour couvrir tout le quart de travail, permettant ainsi le prélèvement d'un important volume d'air ambiant. Ceci contribuera de façon majeure à l'accroissement de la sensibilité globale de cette nouvelle approche à l'évaluation des monomères d'isocyanates en milieu de travail, puisque la concentration finale est exprimée en $\mu g/m^3$ et qu'un grand volume d'air pourrait être prélevé.

6.4.2 Dosage en laboratoire des isocyanates dans l'air à des concentrations inférieures au ppb

Les FFV imprégnés de MOPIP ont premièrement été dopés avec des quantités connues d'isocyanates afin de vérifier l'efficacité de récupération. Les quantités dopées se situaient dans le domaine de linéarité de la courbe d'étalonnage, soit entre 0,3 ng/mL et 40 ng/mL. Les récupérations obtenues pour chacun des isocyanates et présentées au tableau 8 sont acceptables et justifient l'utilisation des paramètres d'extraction décrits précédemment.

Tableau 8. Efficacité de récupération des monomères d'isocyanates sur FFV dopés

Monomères	% Récupération (n=3)
HDI	104 % ± 6 %
MDI	93 % ± 9 %
2,4TDI	94 % ± 6 %
2,6TDI	97 % ± 5 %

La génération de concentrations stables d'isocyanates dans l'air de l'ordre du ppt à partir de notre équipement disponible en laboratoire est actuellement impossible (65, 66). Afin de contourner cette problématique, les monomères d'isocyanates ont été générés sous la forme vapeur en laboratoire à deux niveaux distincts de concentrations pour chacun des monomères et ce, dans le plus bas domaine de concentrations pour lequel les conditions de génération sont stables. L'échantillonnage des monomères a été réalisé simultanément avec une cassette contenant un filtre imprégné de MOPIP pour 1 minute à 1 L/min parallèlement avec la méthode MAMA développée dans les laboratoires de l'IRSST (39). L'expérience a été effectuée à des concentrations situées entre 2 ppb et 9 ppb et dont les valeurs exactes sont établies lors de l'analyse.

Malgré une diminution du volume d'échantillonnage de 15 fois, la quantification des isocyanates présents dans l'air est possible grâce à la très grande sensibilité de la méthode CLHP-CIS-SM/SM alors que les méthodes avec détection UV-FLU conventionnelles nécessitent normalement un volume d'échantillonnage 15 fois supérieur, soit de 0,015 m^3, afin de quantifier les isocyanates présents dans l'air avec des LQ acceptables.

6.4.3 Capacité du système de prélèvement à conserver les isocyanates captés

Puisque l'échantillonnage des ultratraces est prévu pour une durée s'étendant sur plusieurs heures, le système de prélèvement doit être en mesure de conserver les isocyanates captés et dérivés au début de la période de prélèvement et ce, jusqu'à la fin de la période de prélèvement, puis de l'analyse en laboratoire. Afin de vérifier la conservation des analytes captés, l'échantillonnage à des concentrations cibles entre 2 ppb et 9 ppb est repris à partir de quatre cassettes pour une durée de 1 minute à un débit de 1 L/min. Deux de ces cassettes sont conservées pour analyse ultérieure. De l'air frais exempt d'isocyanate est aspiré à travers les deux autres cassettes au même débit pour une période additionnelle de 6,5 heures. Les concentrations retrouvées suite au passage continu d'un volume d'air sans isocyanate pendant plusieurs heures sont directement comparées à celles obtenues suite à une seule minute d'échantillonnage sans exposition additionnelle à l'air.

Le tableau 9 montre la capacité du système d'échantillonnage à conserver les monomères d'isocyanates dérivés pour une période d'échantillonnage s'étendant sur plusieurs heures à 1L/min. Le HDI est utilisé comme composé modèle pour les isocyanates aliphatiques et les isomères de TDI sont utilisés comme composés modèles pour les isocyanates aromatiques.

Tableau 9. Évaluation de la conservation du HDI et des TDI suite au passage d'air à travers le système de prélèvement

Conditions de prélèvement	**HDI*** (ug/m^3)	**2,4TDI*** (ug/m^3)	**2,6TDI*** (ug/m^3)
1 minute puis analyse	21 ± 1	41 ± 3	63 ± 5
1 minute, puis 6,5 heures de passage d'air pur	20 ± 1	41 ± 3	70 ± 6
1 minute puis analyse	15 ± 1	24 ± 2	34 ± 3
1 minute, puis 6,5 heures de passage d'air pur	14 ± 1	23 ± 2	33 ± 3

** Chaque expérience a été réalisée en duplicata et les concentrations sont rapportées sur la base du volume prélevé pendant la première minute d'échantillonnage.*

Ces essais permettent de conclure que l'échantillonnage est efficace puisque les échantillons prélevés en parallèle conduisent au même résultat. De plus, il est important de constater que le passage d'air ambiant au travers de la cassette contenant des dérivés urées n'a conduit à aucune dégradation ni perte de ceux-ci. Ce système de prélèvement pourrait en conséquence être utilisé pendant plusieurs heures dans des atmosphères contenant de faibles concentrations d'isocyanates sans risque de sous-estimation de ceux-ci. Il est

important de mentionner les bonnes performances de ce système dans ces conditions particulières où l'on vise à mesurer des concentrations très faibles d'isocyanates. Par contre, ce système serait inadéquat pour l'évaluation d'isocyanates à des concentrations se rapprochant de la norme car la présence d'aérosols de même que l'accumulation de fortes quantités d'isocyanates qui consommeraient le réactif de dérivation occasionneraient une importante possibilité de sous-évaluation.

Il devient alors normal de constater qu'aucune méthode actuellement disponible ne propose une durée d'échantillonnage aussi étendue, compte tenu des objectifs spécifiques différents des évaluations environnementales. Ainsi, le nouveau système d'échantillonnage doit être exploité de façon judicieuse et uniquement pour le dosage d'ultratraces d'isocyanate dans l'air. La mesure de concentrations dans l'air de l'ordre de 0,18 ppt, soit plus de 200 fois plus faibles que les méthodes actuelles est possible en échantillonnant sur un quart de travail complet de 8 heures et en utilisant la méthode d'analyse par adduit alcalin.

6.4.4 Efficacité de collection du système modifié

Des cassettes utilisées pour l'échantillonnage à haute sensibilité ont été placées en série avec le système Iso-Chek® échantillonnant durant 15 minutes dans un environnement cible de 5 ppb. Cette démarche a pour but de vérifier si des isocyanates non réagis passent au travers du système dans un domaine de concentration encore non investigué pour le nouveau système de prélèvement. Une étude antérieure a déjà démontré que le système de prélèvement avec dérivation au MAMA (67) capte quantitativement les monomères sur le premier filtre. Pour chacun des monomères, aucun analyte n'a été détecté au sein du second système d'échantillonnage analysé par une approche à haute sensibilité. La totalité des monomères de HDI, MDI, 2,4TDI et 2,6TDI s'avère captée efficacement par le nouveau système développé.

6.5 Évaluations préliminaires en entreprises

Les figures 7 et 8 sont des croquis des milieux de travail où des mesures à haute sensibilité ont été effectuées alors que les tableaux 10 et 11 rapportent les quantités de HDI mesurées à chaque poste d'échantillonnage. Pour l'échantillonnage en entreprise, un prélèvement d'environ 4 heures à un débit de 1 L/min est utilisé avec deux systèmes en parallèle. Un premier système de prélèvement utilise la méthode contenant une membrane imprégnée de MOPIP, développée dans la présente étude et dont le dosage du dérivé est effectué par CLHP-ESI-SM/SM (61, 62, 67) alors que l'autre système utilise la méthode conventionnelle (système IsoChek®) avec collection de 4 heures sur un filtre imprégné de MAMA suivi d'un dosage par CLHP-UV-FLU (39) et par l'analyse à haute sensibilité (67). Chacune des mesures n'a été réalisée qu'une seule fois.

Figure 7. Croquis du premier milieu de travail échantillonné.

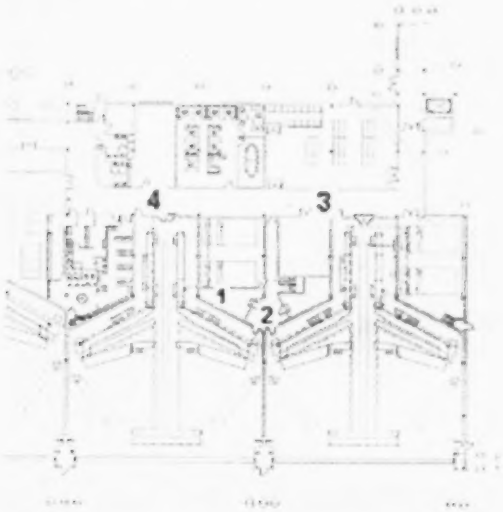


Tableau 10. Concentrations mesurées de monomères de HDI dans l'air du premier milieu de travail.

Poste d'échantillonnage	**Description du poste d'échantillonnage**	**Échantillonnage de 4 heures**		
		Nouveau système	IsoChek®	
		Résultats (µg/m³)		
		Adduits Li-MOPIP	**Haute sensibilité MAMA**	**Conventionnelle CLHP-UV-FLU**
1	Chambre de mélange de la peinture	0,19	0,24	~ 0,1 (~ LQ)
2	Vestibule des chambres de pulvérisation	0,29	0,26	~ 0,1 (~ LQ)
3	Corridor près des chambres de pulvérisation	0,038	0,031	< 0,1 (< LQ)
4	Corridor près des chambres de pulvérisation	0,033	0,031	< 0,1 (< LQ)
Témoin	Témoin	< 0,002 (< LQ)	< 0,003 (< LQ)	< 0,1 (< LQ)

Figure 8. Croquis du second milieu de travail échantillonné.

Tableau 11. Concentrations mesurées de monomères de HDI dans l'air du second milieu de travail.

Poste d'échantillonnage	Description du poste d'échantillonnage	Méthode avec adduits au lithium et MOPIP (µg/m³)	Méthode haute sensibilité avec MAMA (µg/m³)	Méthode conventionnelle CLHP-UV-FLU
1	Près d'une porte adjacente à un espace de pulvérisation	0,011	0,010	< 0,1 (< LQ)
2	Adjacent à un espace de pulvérisation	0,047	0,033	< 0,1 (< LQ)
3	Adjacent à un espace de pulvérisation	0,019	0,015	< 0,1 (< LQ)
4	Zone de mélange de la peinture	0,040	0,040	< 0,1 (< LQ)
Témoin	Témoin	< 0,002 (< LQ)	< 0,003 (< LQ)	< 0,1 (< LQ)

Ces deux sessions d'échantillonnage ont été réalisées hors des ateliers de peinture afin d'évaluer la capacité du système développé à mesurer des concentrations de monomères de HDI à de très faibles concentrations en conditions réelles dans l'air de milieu de travail et ce, pour une période de prélèvement de plusieurs heures. Cette démarche, quoique très préliminaire à cette étape-ci, permet l'obtention d'informations très utiles sur la méthode, notamment au niveau des interférences potentielles ou de certaines variables insoupçonnées qui peuvent affecter la collection des échantillons. En effet, il est difficile, voire impossible de reproduire en laboratoire les conditions qui sont présentes dans un environnement industriel (68).

Les huit sites d'échantillonnage visaient à mesurer la présence de HDI près de deux chambres de peinture dans deux entreprises différentes. Ces sites de prélèvement étaient tous situés à l'extérieur quoique à proximité des chambres et permettaient de mesurer la propagation du HDI pendant et après les opérations de peinture.

L'examen des résultats obtenus (tableaux 10 et 11) démontre que la méthode conventionnelle n'aurait pas permis de détecter la présence d'isocyanate pour aucun échantillon. Il en aurait été de même pour les autres méthodes couramment utilisées en hygiène industrielle. Par contre, deux méthodes à haute sensibilité développées à l'IRSST, l'une utilisant le MOPIP comme réactif de dérivation, l'autre le MAMA (67), ont permis toutes les deux des déterminations de teneurs en monomères de HDI. De plus, les résultats obtenus sont très semblables, suggérant que les deux méthodes permettent une mesure fiable, à très faible concentration, de monomères d'isocyanates dans l'air des milieux de travail. Ces mesures montrent également la compatibilité globale entre les méthodes analytiques et les systèmes d'échantillonnage pour l'analyse d'échantillon d'air contenant des isocyanates. Aucune interférence nuisant à l'analyse n'a été observée.

La nouvelle méthode, utilisée parallèlement aux méthodes conventionnelles, permettrait de cartographier le profil de concentration dans un lieu de travail et de déterminer le profil de dispersion de concentrations en isocyanate. Ces informations permettent par la suite d'adapter les mesures de contrôle et le programme de prévention afin de réduire au minimum l'exposition de travailleurs.

7 Conclusion

L'objectif principal de cette activité consistait à développer, en laboratoire, une nouvelle méthode analytique permettant le dosage de différents monomères d'isocyanates à des niveaux de sensibilité supérieurs aux limites posées par les méthodes actuellement disponibles en hygiène industrielle. Les études réalisées ont permis de développer un tel système qui pourra maintenant être utilisé par l'ensemble des intervenants québécois du réseau de prévention dans un contexte d'évaluation environnementale visant la réaffectation ou la réintégration sécuritaire d'un travailleur sensibilisé aux isocyanates. Pour l'instant, la méthodologie développée se limite aux monomères même s'il est bien connu que les oligomères peuvent également contribuer à la sensibilisation asthmatique.

Méthode analytique par protonation

En utilisant la CLHP-ESI-SM/SM avec protonation du dérivé urée qui permet de stabiliser l'isocyanate prélevé, la première méthode développée permet l'obtention d'une LD en solution de 8 à 20 fois inférieure aux méthodes conventionnelles, selon le monomère analysé. La réponse est linéaire sur une plage de concentration s'étendant de la LQ à une concentration équivalente à environ 10 % de la VEMP pour l'ensemble des monomères.

La stabilité de la fragmentation est reproductible et précise pour tous les monomères d'isocyanates étudiés. La spécificité de l'analyse est reliée au temps d'élution et à la sélection d'un ion mère dans le premier quadripôle correspondant au *m/z* de l'isocyanate dérivé au MOPIP protoné alors que l'ion fille permet la mesure du fragment MOPIP qui est le réactif de dérivation. Quoique cette méthode soit très viable et représente un gain important de sensibilité analytique par rapport aux méthodes existantes, il apparaissait souhaitable, pour une question de spécificité, de doser directement un fragment provenant de l'isocyanate plutôt que du réactif de dérivation. C'est dans un objectif d'augmenter la spécificité de l'analyse que l'approche par adduits alcalins a été étudiée.

Méthode analytique par ajout d'adduit alcalin

Une méthode par CLHP-ESI-SM/SM a été développée afin d'augmenter le niveau de spécificité de l'analyse. Par cette approche, la sélection de l'ion mère s'effectue, après la séparation chromatographique, dans le premier quadripôle sur un composé possédant le *m/z* de l'isocyanate dérivé au MOPIP coordonné à un adduit alcalin. L'ion mère est par la suite fragmenté et un ion fille spécifique à l'isocyanate. L'ion fille est mesuré au troisième quadripôle. Avec l'utilisation du lithium comme adduit, la sensibilité est comparable ou supérieure à celle obtenue par protonation et ce, pour tous les monomères. La linéarité est validée de la LD à une concentration équivalente à environ 10 % de la VEMP pour l'ensemble des monomères. Cette nouvelle méthode par adduits alcalins, en plus d'être totalement innovatrice, est très sensible et spécifique à l'isocyanate à doser.

Dosage de monomères résiduels dans les mousses

La méthode analytique développée pour le dosage des isocyanates dans l'air est également applicable à la quantification de monomères non réagis dans les matériaux solides tels les mousses. Aucune méthode n'avait permis de détecter des monomères résiduels libres à des niveaux inférieurs à 10 ng/g. La méthode développée a permis la quantification de monomères non réagis dans différents matériaux à des niveaux inférieurs, soit de l'ordre 0,08 ng/g pour une amélioration globale en sensibilité d'un facteur plus de 100 fois supérieur par rapport aux meilleures méthodes actuellement disponibles. Le suivi de l'évolution de la concentration de monomères résiduels au sein d'un échantillon dont l'environnement a été modifié, a pu être réalisé grâce à la sensibilité offerte par la méthode analytique utilisant le lithium comme adduit. La récupération d'échantillons dopés des monomères introduits dans des mousses est supérieure à 80 % autant à des niveaux égaux que supérieurs à 10 ng/g.

Quantification d'ultratraces d'isocyanates dans l'air

Un système de prélèvement constitué d'une membrane de 25 mm imprégnée de MOPIP et insérée dans une cassette avec une ouverture de 4 mm a été adapté à la mesure d'ultratraces d'isocyanates. L'ensemble des paramètres de collection régissant son utilisation ont pu être optimisés avec succès. Il a été démontré que le système de prélèvement actuel peut capter efficacement les monomères et que ceux-ci sont stables même si l'échantillonnage est poursuivi pendant plusieurs heures.

Cette nouvelle approche basée sur la collection des monomères par dérivation avec le MOPIP, suivie de la séparation chromatographique par CLHP et de l'analyse par CIS-SM/SM avec l'utilisation d'un adduit alcalin de lithium a permis la mesure de concentrations dans l'air de l'ordre de 0,18 ppt, soit 275 fois plus faibles que les méthodes conventionnelles utilisées en hygiène industrielle.

De plus, la méthode globale à haute sensibilité a été utilisée afin de vérifier l'efficacité de collection du système de prélèvement. Aucun isocyanate non réagi ayant passé au travers d'un premier filtre n'a pu être détecté sur un second filtre placé en série et ce, pour l'ensemble des monomères étudiés. Finalement, des évaluations préliminaires en milieu de travail montrent la possibilité de cartographier le profil de concentration dans un lieu de travail à des niveaux où les autres techniques sont incapables de détecter la présence d'isocyanates.

Cette approche permet non seulement d'identifier des postes de travail où l'exposition potentielle des travailleurs est extrêmement faible mais elle permet également de déterminer le profil de dispersion des isocyanates dans les environnements de travail. Ces informations sont très utiles dans l'établissement de mesures de prévention pour réduire au minimum l'exposition de travailleurs, particulièrement dans le cadre de travailleurs sensibilisés qui doivent être localisés à des endroits où le niveau d'exposition ne représentera pas de risque à leur santé.

8 Bibliographie

1. Butcher, B. T., Mapp, C.E., Fabbri, L.M. (1999) Polyisocyanates and their prepolymers. Dans *Asthma in the Workplace*, édité par I. Léonard Bernstein, Moira Chan-Yeung, Jean-Luc Malo et David I. Bernstein, p. 457-478. New York: Marcel Dekker.
2. Othmer, K. (1981) Isocyanates, organic. Dans *Encyclopedia of Chemical Technology*, Vol. 13, John Wiley and Sons, p. 788-817.
3. Chinn, H., Cox, W.E. et Ishikawa-Yamaki, M. (1998) Diisocyanates and Polyisocyanates. Dans *Chemical and Economics Handbook*. Édité par SRI International, September, p. 666.5000A-666.5003A.
4. Ostiguy C., Lesage J., Séguin L. (2002) Guide d'utilisation sécuritaire des isocyanates, http://www.irsst.qc.ca/fr/_outil_100017.html.
5. Cockeroft, D.W. et Mink, J.T. (1979) Isocyanate-induced asthma in an automobile spray painter. Canadian Medical Association Journal 121 : 602-604.
6. Banks, D.E., Butcher, B.T. et Salvagio, J.E. (1986) Isocyanate-induced respiratory disease. Annals of Allergy, Asthma and Immunology 57: 389-396.
7. Musk, A.W., Peters, J.M. et Wegman, D.H. (1988) Isocyanates and respiratory disease: current status. American Journal of Industrial Medicine 13: 331-349.
8. Mapp, C.E., Corona, P.C., De Marko, N. Et Fabbri, L. (1988) Persistent asthma due to isocyanates. American Review of Respiratory Disease 137 : 1326-1329.
9. Malo, J.L., Ouimet, G., Cartier, A., Levitz, D. et Zeiss, C.R. (1983) Combined alveolitis and asthma due to Hexamethylene Diisocyanate (HDI), with demonstration of crossed respiratory and immunology reactivities to Diphenylmethane Diisocyanate (MDI). Journal of Allergy and Clinical Immunology 72 : 413-419.
10. Vandenplas, G. Cartier, A., Lesage, J., Perrault, G., Grammer, L.C. et Malo, J.L. (1992) Occupational asthma caused by a prepolymer but not the monomer of Toluene Diisocyanate (TDI). Journal of Allergy and Clinical Immunology. June: 1183-1188.
11. Bernstein, I.L., Chan-Yeung, M., Malo, J-L et Bernstein, D.I. (1999). Dans *Asthma in the workplace*. Édité par Marcel Dekker Inc., 2e édition, New York, 742 p.
12. Boucher D., (2004) Présentation lors de l'assemblée annuelle des pneumologues des comités des maladies pulmonaires professionnelles. 5 novembre 2004, IRSST, Montréal, Canada.
13. Bernstein, I.L. (1982) Isocyanate-induced pulmonary disease: a current perspective. Journal of Allergy and Clinical Immunology 70 : 24-32.
14. IRSST, site internet consulté le 5 août 2004, permet d'identifier tous les projets IRSST sur les isocyanates à l'aide du mot « isocyanates », http://www.irsst.qc.ca/fr/trouvez-un-projet-de-recherche.html.
15. Batte JV, Noren JO, Thorud S, Aasen TB, 2001, International Consensus report on : Isocyanates – Risk assessment and management, 2001.11.20-22, Hotel Norge Hosbjor, Hosbjorvegen, N-2320 Furnes, Norway, site internet http://www.arbeidstilsynet.no/publikasjoner/rapporter/pdf/rapport1c.pdf.
16. Segin, P., Allard, A., Cartier, A. et Malo, J.L. (1987) Prevalence of occupational asthma in spray painters exposed to several types of isocyanates, including polymethylene polyphenylisocyanate. Journal of Occupational Medicine 29 (4) : 340-344.

17. NIOSH Alert (1996) Preventing Asthma and death from Diisocyanate exposure. NIOSH publication dissemination, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati.

18. Musk, A.W., Peters, J.M., Wegman, D.H. (1988) Isocyanates and respiratory disease: current status. American Journal of Industrial Medicine 13: 331-341.

19. Chang-Yeung, M. (1990) Occupational asthma. Chest 908 : 148s-161s.

20. Dharmarajan, V. (1995) Current industrial hygiene issues of methylene bisphenyl isocyanate (MDI). American Industrial Hygiène Conference and Exposition, Kansas City, Missouri, May.

21. Banks, D.E., Rando, R.J., Barkman, H.W. (1990) Persistence of toluene diisocyanate-induced asthma despite negligible workplace exposure. Chest 1990. 97 : 121-125.

22. Mapp, C.E., Butcher, B.T., Fabbri, L.M. (1999) Polyisocyanates and their prepolymers, Dans *Asthma in the workplace*, Édité par Marcel Dekker, New-York, p. 457-478.

23. Baur, X. Dewair, M., Rommelt, H. (1984) Acute Airway Obstruction Followed by Hypersensitivity Pneumonitis in an Isocyanate (MDI) Worker. Journal of Occupational Medicine, vol. 26, no. 4, p. 285-287.

24. Québec, éditeur officiel (2001) Réglementation sur la santé et sécurité au travail, décret 885-2001.

25. OSHA (1989) Final rule air contaminants – Permissible Exposure Limits (Title 29 code of federal regulations part 1910-1000) U.S. Departement of Labor Occupational Safety and Health Administration. American Industrial Hygiene Association Journal 50 (4) : A257.

26. Bernstein JA, Overview of diisocyanate occupational asthma. 1996. Toxicology 111 : 181-189.

27. Norme iso british

28. ACGIH, 2004, TLVs and BEIs booklet, American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Cincinnati, OH.

29. Lesage J., Ostiguy, C. (2000) Les isocyanates en milieu de travail : aspect chimie. Symposium sur les isocyanates et l'asthme professionnel. 27-28 septembre 2000, CSST, Montréal, Québec.

30. Ostiguy, C., Lesage J. (2000) Les outils d'évaluation des isocyanates. Symposium sur les isocyanates et l'asthme professionnel. 27-28 septembre 2000, CSST, Montréal, Québec.

31. Conte A., Cossi, G. (1981) Gas Chromatographic Determination of Free Toluene Diisocyanate in Flexible Urethane Foams. Journal of Chromatography vol. 213, p. 162-165.

32. Jedrzejczak, K., Gaind, V.S. (1993) Determination of Free Toluene Diisocyanate in Flexible Polyurethane Foams Using Negative Chemical-Ionization Mass Spectrometry. Analyst vol. 118, p.149-152.

33. Hugo, J.M., Spence, M.W., Lickly, T.D. (2000) The Determination of the Ability of Polyurethane Foam to Release Toluene Diisocyanate into Air. Applied Occupational and Environmental Hygiene vol. 15, no. 6, p. 512-519.

34. Krone, C.A., Ely, J.T.A, Klinger, T., Rando R.J. (2003) Isocyanates in Flexible Polyurethanes Foams. Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology vol. 70, p. 328-335.

35. Boutin, M., Lesage, J., Ostiguy, C., Bertrand, M. (2003) Investigating the Thermal Degradation of Polymers : A Systematic Approach. Applied Occupationnal and Environmental Hygiene, vol. 18, p. 724-728.

36. Boutin, M., Lesage, J., Ostiguy, C., Bertrand, M.J. (2004) Identification of the Isocyanates Generated During the Thermal Degradation of a Polyurethane Car Paint, Journal of Applied and Analytical Pyrolysis, 71:791-802.

37. Brown RH, 2002. Isocyanate measurement methods – Iso Standardization. Dans *Isocyanates, Sampling, Analysis and Health Effects*, ASTM STP 1408, J. Lesage, I.D. DeGraff and R.S. Danchik, Eds., American Society for Testing and materials, West Conshohocken, PA, 2002.

38. IRSST, (1998) Analyse du diisocyanate de diphénylméthane-4,4' (MDI) dans l'air sous forme gazeuse, Montréal, Canada, Institut de recherche en santé et sécurité du travail, Méthode 237-2.

39. ASTM (2000) Standard test method for determination of gaseous Hexamethylene Diisocyanate (HDI) in air with 9-(N-methylaminomethyl) anthracene (MAMA) in the workplace. ASTM method DZ6452Z, Institut de recherche en santé et sécurité du travail, Montréal, Canada.

40. NIOSH, (1999) Department of health and human services, public health services, centers for disease control and prevention. NIOSH Manual of analytical methods. Method 5525. Peter M. Eller ed. 4ème ed. National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati.

41. HSE, (1994) Occupational medicine and hygiene laboratory. MDHS 25/2, Organic isocyanates in air, Health and Safety Executive, Londres.

42. HSE, (1999) Occupational medicine and hygiene laboratory. MDHS 25/3, Organic isocyanates in air, Health and Safety Executive, Londres.

43. Karlsson, D., Spanne, M., Dalene, M. et Skarping, G. (1998) Determination of complexe mixtures of airborne isocyanates and amines : Part 4. Determination of aliphatic isocyanates as dibuthylamine derivatives using liquid chromatography and mass spectrometry. Analyst 123 (1): 117-123.

44. Dahlin J, Karlsson D, Skarping G, Dalene M, 2004. Determination of airborne anhydrides using LC-MS monitoring negative ions of di-n-butylamine derivatives. J. Environ Monit 6: 624-629.

45. Gagné, S. (2004) Développement d'une méthode d'analyse d'ultratraces d'isocyanates en milieu de travail, Mémoire de maîtrise, Département de chimie, Université du Québec à Montréal, avril 2004, 74 p.

46. Molander P, Thomassen A, Lundanes E, Fladseth G, Thorud S, Thomassen Y, Greibrokk T, 2001. J Sep Sci 24 : 947-955.

47. Vogel M,Karst U, 2002. 4-Nitor-7-piperazano-2,1,2-benzoxadiazole as a reagent for monitoring of airborne isocyanates by liquid chromatography. Anal Chem 74 : 6418-6426.

48. Cole, R.B. (1997) "Electrospray Ionization Mass Spectrometry, fundamentals, instrumentation and application". Édité par John Wiley and Sons, New York, 577 p.

49. Vangronsveld, E., Mandel, F. (2003) Workplace Monitoring of Isocyanates Using Ion Trap Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry. Rapid Communication in Mass Spectrometry Vol. 17, p. 1685-1690.

50. Ostin, A., Sundgren, M., Ekman, J., Lindahl, R., Levine, J.-O. (2002) Analysis of Isocyanates with LC-MS/MS. Dans *Isocyanates, Sampling, Analysis and Health Effects*, ASTM STP 1408, J. Lesage, I.D. DeGraff and R.S. Danchik, Eds., American Society for Testing and materials, West Conshohocken, PA, 2002.

51. Gagné, S., Lesage, J., Ostiguy, C., Van Tra, H. (2004). Détermination de très faibles concentrations d'hexaméthylène diisocyanate (HDI) et de 4,4'-diphénylméthane diisocyanate (MDI) utilisés en milieu de travail. Travail et Santé vol 20, no 1, p. S.2-S.6.

52. Gagné, S., Lesage, J., Ostiguy, C. et Van Tra, H. (2003) Application of LC-ESI-MS/MS for the Determination of Ultratraces of Hexamethylene Diisocyanate (HDI). Extended abstract, 51st ASMS Conference, 2003, June 8-12, Montreal, Canada.

53. Gagné, S., Lesage, J., Ostiguy, C., Van Tra, H. (2003) Determination of Unreacted 2,4-Toluene Diisocyanate (2,4TDI) and 2,6-Toluene Diisocyanate (2,6TDI) in Foams at Ultratrace Level by CLHP-CIS-MS/MS. The Analyst vol. 128, p. 1447-1451.

54. Greese, R.P., Cerny, R.L., Gross, M.L. (1989) Metal Ion–Peptide Interactions in the Gas Phase: A Tandem Mass Spectrometry Study of Alkali Metal Cationized Peptides. Journal of American Chemical Society vol. 111, p. 2835-2842.

55. Bayer, E., Gfrorer, P., Rentel, C. (1999) Coordination-Ionspray-MS (CIS-MS), a Universal Detection and Characterization Method for Direct Coupling with Separation Techniques. Angewandte Chemie. International Ed. in English vol. 38, no. 7, p. 992-995.

56. Teesch, L.M., Adams, J. (1991) Fragmentation of Gas-Phase Complexes between Alkali Metal Ions and Peptides: Metal Ion Binding to Carbonyl Oxygens and Other Neutral Functional Groups. Journal of American Chemical Society, vol. 113, p.812-820.

57. Teesch, L.M., Adams, J. (1992) Metal Ions as Special Reagents in Analytical Mass Spectrometry. Organic Mass Spectrometry, vol. 27, p. 931-943.

58. Lesage, J., Goyer, N., Desjardins, F., Vincent, J.Y., Perrault, G. (1992) Workers' Exposure to Isocyanates. American Industrial Hygiene Association Journal, vol. 53, no 2, p. 146-153.

59. SKC, 2004. www.skcinc.com, consulté de 2002 à 2004.

60. Perrault, G., Cloutier, Y., Lesage, J., Malo, J.-L., Cartier, A. (1994) Parachèvement d'une chambre de provocation pour le diagnostique des l'asthme professionnel causé par les aérosols d'isocyanates. Rapport de recherche de l'IRSST, Projet no. 94-050, 19 p.

61. IRSST (Institut de recherche en santé et en sécurité du travail), 1999. Analyse du diisocyanate d'hexaméthylène-1,6 (HDI) dans l'air sous forme gazeuse. Méthode IRSST 224-3 Montréal (Canada).

62. IRSST (Institut de recherche en santé et en sécurité du travail), 1999. Analyse du diisocyanate de toluène (TDI) dans l'air sous forme gazeuse. Méthode IRSST 226-1 Montréal (Canada).

63. Greese, R.P., Gross, M.L. (1990) Gas phase interactions of lithium ions and dipeptides, J. Am. Chem. Soc., 1990, 112, 5098-5104.

64. Pearson, R.G. (1963) Hard and Soft Acids and Bases J. Am. Chem. Soc., 1963, 85 (22), 3533-3539.

65. Paradis, J., Lesage, J., Ostiguy, C. (2000) Evaluation of RIS, AutoStep, AutoStep Plus and SureSpot Direct-Reading Instruments from GMD Systems for Polymeric Diphenylmethane Diisocyanate (PMDI) Aerosols, Final report #III-160. International Isocyanate Institute (III), p. 9-13.

66. Lesage, J., Paradis, J., Obarewicz, S., Ostiguy, C., Karoly, W.J., Tra, H.V. (2002) Evaluation of the SureSpot Direct-Reading Instrument for the Determination of Polymeric MDI Aerosols. Applied Occupational and Environmental Hygiene, vol. 17, no 8, p. 543-550.

67. IRSST (Institut de recherche en santé et en sécurité du travail), 1999. «Analyse du diisocyanate d'hexaméthylène-1,6 (HDI) à haute sensibilité dans l'air sous forme gazeuse.» Méthode IRSST 348-1 Montréal (Canada).

68. NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health), 1995. «Guidelines for Air Sampling and Analytical Method Development and Evaluation.» NIOSH publication no. 95-117, Cincinnati, OH.

9 Diffusion et exploitation des résultats au 20 décembre 2004

9.1 Publications scientifiques

- Gagné Sébastien, Lesage Jacques, Ostiguy Claude, Cloutier Yves, Tra, Huu Van. «Quantitative Determination of HDI, 2,4-TDI and 2,6-TDI Monomers at ppt Levels in Air by Alkaline Adduct Coordination Ionspray Tandem Mass Spectrometry.» *Journal of Environmental Monitoring*, (accepté pour publication, 2004).
- Gagné Sébastien, Lesage Jacques, Ostiguy Claude, Tra Huu Van, 2004. «Détermination de très faibles concentrations d'hexaméthylène diisocyanate (HDI) et de 4,4'-diphénylméthane diisocyanate (MDI) utilisés en milieu de travail.», *Travail et Santé*, vol. 20 (1), S.2-S.6. *Récipiendaire du 1er prix du concours étudiant de publication avec jury de la revue Travail et santé en 2003.*
- Gagné Sébastien, Lesage Jacques, Ostiguy Claude, Tra, Huu Van, 2003. «Determination of Unreacted 2,4-Toluene Diisocyanate (2,4TDI) and 2,6-Toluene Diisocyanate (2,6TDI) in Foams at Ultratrace Level by CLHP-CIS-MS/MS.» *The Analyst*, vol. 128 (12), p. 1447 - 1451.

9.2 Mémoire de maîtrise

- Gagné, Sébastien, 2004. « Développement d'une méthode d'analyse d'ultratraces d'isocyanates en milieu de travail », mémoire de maîtrise, Université du Québec à Montréal, 75 p.

9.3 Communications scientifiques

- Tra Huu Van, Gagné Sébastien, Lesage Jacques, Cloutier Yves, Ostiguy Claude, 2004. « Développement analytique de la HPLC-ESI-MS/MS pour l'analyse des isocyanates au niveau d'ultratraces », colloque TOXEN, Université du Québec à Montréal, 3 décembre.
- Ostiguy Claude, Lesage Jacques, Gagné Sébastien, Tra Huu Van, Cloutier Yves, 2004. « Le développement analytique au service du maintien du lien d'emploi », réunion annuelle des membres des comités des maladies professionnelles pulmonaires, IRSST, 5 novembre.
- Lesage Jacques, Ostiguy Claude, Gagné Sébastien, Tra Huu Van, Cloutier Yves, 2004 « Développement de méthodes analytiques pour la détection à haute sensibilité des isocyanates en milieu de travail », CERR, IRSST, 2004.
- Gagné Sébastien, Cloutier Yves, Lesage Jacques, Lemière Catherine, Cartier André, Labrecque Manon, Malo Jean-Luc, 2004. «Un produit secondaire provenant de la dégradation thermique du diisocyanate de diphénylméthane (MDI) est-il la cause de l'asthme professionnel ?» Réunion des chercheurs du Asthma in the Workplace, 10 juin, Hôtel Delta, Montréal, Canada.

- Gagné Sébastien, Lesage Jacques, Ostiguy Claude, Tra Huu Van, 2004. «Utilisation de la spectrométrie de masse en tandem couplée à la chromatographie liquide pour la quantification d'ultratraces d'isocyanate en milieu de travail.» Colloque CIRTOX, 20 mai, Université du Québec À Montréal, Montréal, Canada.
- Gagné Sébastien, Lesage Jacques, Ostiguy Claude, Tra Huu Van, 2004. «Fragmentation sélective par CLHP-CIS-MS/MS pour l'analyse quantitative d'ultratraces de diisocyanates dans l'air et les matériaux..» Congrès de l'ACFAS, 10-14 mai, Université du Québec À Montréal, Montréal, Canada.
- Gagné Sébastien, Lesage Jacques, Ostiguy Claude, Tra Huu Van, 2004. «Utilisation de la spectrométrie de masse en tandem couplée à la chromatographie liquide pour la quantification d'ultratraces d'isocyanate.» Colloque annuel des étudiants-chercheurs en chimie et biochimie de l'UQAM, 29-30 avril, Université du Québec À Montréal, Montréal, Canada.
- Gagné Sébastien, Lesage Jacques, Ostiguy Claude, Tra Huu Van, 2003. «Analytical Method for the Determination of Ultratrace of Hexamethylene Diisocyanate (HDI) in air.» *6e Colloque du TOXEN*, 4-5 décembre, Université du Québec À Montréal, Montréal, Canada. *Meilleure présentation par affiche au 6e colloque du TOXEN 2003.*
- Gagné Sébastien, Lesage Jacques, Ostiguy Claude, Tra Huu Van, 2003. «Utilisation de la spectrométrie de masse en tandem pour l'analyse quantitative à haute sensibilité de dérivés MOPIP de diisocyanates.» *6th CBGRC*, 14-15 novembre, Université Concordia, Montréal, Canada.
- Gagné Sébastien, Lesage Jacques, Ostiguy Claude, Tra Huu Van, 2003. «Application of LC-ESI-MS/MS for the Determination of Ultratraces of Hexamethylene Diisocyanate (HDI).» 51st ASMS Conference, June 8-12, Palais des Congrès, Montréal, Canada.